T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
DOKTORA PROGRAMI

KÖPEKLERDE SEÇİLMİŞ VEKTÖREL KAYNAKLI HASTALIKLARDA EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR, KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER VE KOAGULASYON PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ALİ AYDIN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serdar PAŞA

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-22046 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN–2024

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın en önemli adımlarından biri olan doktora eğitim ve öğretimim boyunca beni sürekli olarak destekleyen, aklımdaki her acaba sorusunda beni sorgusuz sualsiz bilim yolunda yönlendiren ve cevabı bulmama yardımcı olan, bilimsel bilgisini her daim benimle paylaşan danışman hocam Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Prof. Dr. Kerem URAL'a,

Sürekli olarak bana yardımcı olan, bilimsel araştırmanın ve bilimsel düşünmenin nasıl yapılması gerektiğini öğreten, tezimin oluşma süresince katkılarından dolayı minnettar olduğum Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Doktora eğitimimde sürekli yanımda olan, bu zorlu yolu beraber yürüdüğümüz kardeşim kadar kıymetli saydığım Veteriner Hekim Dr. Elif TÜRK'e,

Her türlü konuda bana yardımcı olan, kendimizi birlikte geliştirdiğimiz Doktora ve Yüksek Lisans ekibine,

Doktora eğitimimde sürekli yanımda olan, kendimi sürekli olarak geliştirmeme yardımcı olan ve ailem kadar kıymetli saydığım başta Cerrahi Uzm. Vet. Hekim Başak TUNÇER ve Cat & Dog Veteriner Polikliniği ekibine,

Son olarak hayatım boyunca ayakta durmamı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Her şeyden öte bu tezin ortaya çıkmasında onlara çok şey borçlu olduğum köpeklere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... İ
TEŞEKKÜR ..... İİ
İÇİNDEKİLER ..... İİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... Vİ
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... Xİİ
RESİMLER DİZİNİ ..... Xİİİ
TABLOLAR DİZİNİ XV
ÖZET ..... XVİİ
ABSTRACT ..... XİX
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 8
2.1. Köpeklerde Bazı Vektörel Kaynaklı Hastalıklar 8
2.1.1. Leishmaniozis 8
2.1.2. Monositik Ehrlichiozis 20
2.1.3. Anaplazmozis 28
2.1.4. Babesiozis 32
2.1.5. Lyme (Borreliozis) 35
2.1.6. Dirofilariozis 38
2.2. Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 40
2.3. Ekokardiyografik Muayene 42
2.4. Kardiyak Biyobelirteçler 43
2.4.1. Kardiyak Troponin I 43
2.4.2. Kreatin Kinaz- Kas Beyin İzomeri 44
2.4.3. Myoglobin 45
2.4.4. Nt- ProBNP 45
2.4.5. C- Reaktif Protein 47
2.5. Protrombotik Durumun Değerlendirilmesi 48
2.5.1. Protrombin Zamanı 48
2.5.2. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı 48
2.5.3. Fibrinojen 48
2.5.4. D- Dimer 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 50

3.1. Gereç 50
3.1.1. Hayvan Materyali 50
3.2. Yöntem 50
3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü 50
3.2.1.1. Hasta Seçimi 50
3.2.1.2. Kan Örneklerinin Toplanması 51
3.2.1.3. Hızlı Test Kitlerinin Kullanılması 51
3.2.1.4. Hemogram Analizi 52
3.2.1.5. Kan Enzim ve Biyokimyasal Analiz 53
3.2.1.6. Ekokardiyografik Muayene 53
3.2.1.7. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi 54
3.2.1.7.1. Kanin Nt-ProBNP Ölçümü 54
3.2.1.7.2. Kardiyak Troponin I Ölçümü 54
3.2.1.7.3. Miyoglobin Ölçümü 55
3.2.1.7.4. Kreatin Kinaz İzoenzim MB (CK-MB) Ölçümü 55
3.2.1.7.5. Kanin C-Reaktif Protein (cCRP) Ölçümü 56
3.2.1.8. Kogulasyon Profilinin Değerlendirilmesi 56
3.2.1.8.1. D-Dimer Ölçümü 56
3.2.1.8.2. Protrombin Zamanının (PT) Ölçülmesi 57
3.2.1.8.3. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanının Ölçülmesi 57
3.2.1.8.4. Fibrinojen Konsantrasyonunun Ölçülmesi 58
3.2.1.9. İstatistiksel Değerlendirme 58
4. BULGULAR 59
4.1. Demografik Bilgiler 59
4.2. Klinik Bulgular 59
4.3. Ekokardiyografik Muayene Bulguları 71
4.4. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Analiz Bulguları 78
4.5. Koagulasyon Profillerinin Analiz Bulguları 85
5. TARTIŞMA 93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 102
KAYNAKLAR 103
EKLER 136
Ek 1. Köpeklerde Vektör Kaynaklı Hastalık Değerlendirme Formu 136
Ek-2. Aydınlatılmış Bilgi Onam Formu 137
Ek-3. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Belgesi 138

BİLİMSEL ETİK BEYANI.....139
ÖZ GEÇMİŞ.....140

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

&	Ve
%	Yüzde
°	Derece
°C	Santigrat Derece
2D	2 Boyutlu
A. M. Marginale	*Anaplasma Marginale*
A. Ovis	*Anaplasma Ovis*
A. variegatum	*Amblyomma variegatum*
A. phagocytophylium	*Anaplasma phagocytophylium*
A.platys	*Anaplasma platys*
Ab	Antikor
Ae. aegypti	*Aedes aegypti*
Ae. caballus	*Aedes caballus*
Ae. cinereus	*Aedes cinereus*
Ae. sillicitans	*Aedes sillicitans*
Ae. vexans	*Aedes vexans*
Ag	Antijen
ALB	Albümin
ALB/ GLO	Albümin Globulin oranı
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
An. fenustus	*Anopheles fenustus*
An. furcifer	*Anopheles furcifer*
An. gambiae	*Anopheles gambiae*
AO	Aort
APTT	Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	Aspartat Aminotransferaz
B mod	Parlaklık Modu
B. anserina	*Borrelia anserina*
B. bacilliformis	*Bartonella bacilliformis*

B. burgdorferi	*Borrelia burgdorferi*
B. canis	*Babesia canis*
B. microplus	*Boophilus microplus*
B.c. rossi	*Babesia canis rossi*
B.c. vogeli	*Babesia canis vogeli*
BNP	B Tipi Natriüretik Peptid
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan Üre Nitrojeni
C. Fulvithorax	*Culicoides Fulvithorax*
KanL	Kanin Leishmaniozis
cCRP	Kanin C- Reaktif Protein
CK-MB	Kreatinin Kinaz- Kas Beyin
cm	Santimetre
CME	Kanin Monositik Ehrlichiozis
CRE	Kreatinin
CRP	C- Reaktif Protein
Cs. melanura	*Cluseta melanura*
Ct. canis	*Ctenocephalides canis*
Ct. felis	*Ctenocephalides felis*
CTnI	Kardiyak Troponin I
CTnT	Kardiyak Troponin T
Cx. aikenii	*Culex aikenii*
Cx. annulirostris	*Culex annulirostris*
Cx. Antennatus	*Culex antennatus*
Cx. pipiens	*Culex pipiens*
Cx. quinquefasciatus	*Culex quinquefasciatus*
Cx. tarsalis	*Culex tarsalis*
Cx. Theleri	*Culex theleri*
Cx. tritaeeniorhychus	*Culex tritaeeniorhychus*
D. andersoni	*Dermacentor andersoni*
D. immitis	*Dirofilaria immitis*
D. marginatus	*Deporaus marginatus*
D. repens	*Dirofilaria repens*

DcL	Diffuz Kutanöz Leishmaniozis
DCM	Dilate Kardiyomiyopati
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
dk	Dakika
DMVD	Dejenere Mitral Kapak Hastalığı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E. bovis	*Ehrlichia bovis*
E. canis	*Ehrlichia canis*
E. chaffeensis	*Ehrlichia chaffeensis*
E. equi	*Ehrlichia equi*
E. ewingii	*Ehrlichia ewingii*
E. muris	*Ehrlichia muris*
E. ovina	*Ehrlichia ovina*
E. ruminantium	*Ehrlichia ruminantium*
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EDV	Diyastol Sonu Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ELİSA	Enzim İlişkili İmmuno Sorbent Testi
EOS	Eosinofil
EPSS	E Noktası Septal Ayrılma
ESV	Sistol Sonu Volüm
FİB	Fibrinojen
FS	Fraksiyonel Kısalma
g/dl	Gram/Desilitre
GLO	Globulin
H.A. anatolicum	*Hyalomma anatolicum*
H.M. marginatum	*Hyalomma Marginatum marginatum*
H.M. rufipes	*Hyalomma Marginatum rufipes*
H.M. turanicum	*Hyalomma Marginatum turanicum*
Hae. concinna	*Haemonchus concinna*
Hae. leporisspalustris	*Hae. leporisspalustris*
HCT	Hematokrit

HGB	Hemoglobin
I. holocyclus	*Ixodes holocyclus*
I.persilcatus	*Ixodes persilcatus*
I. ricinus	*Ixodes ricinus*
ID	Kullanıcı Numarası
IFAT	İndirekt Floresan Antikor Testi
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
IL-6	İnterlökin-6
IRIS	Uluslararası Nefroloji Derneği
ISACHC	Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi
IV	Damar İçi
IVSd	Diyastol Anında İnterventriküler Septum
IVSs	Sistol Anında İnterventriküler Septum
İM	Kas İçi
K2EDTA	Dipotasyum Etilendiamin Tetraasetik Asit
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
kg	Kilogram
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
L	Litre
L. brazilensis	*Leishmania brazilensis*
L. Chagasi	*Leishmania chagasi*
LDH	Laktat Dehidrojenaz
L. donovani	*Leishmania donovani*
L. infantum	*Kutanöz Leishmaniozis*
L. infantum	*Leishmania infantum*
L. mexicana	*Leishmania mexicana*
L. tropica	*Leishmania tropica*
LA	Sol Atriyum
LA/ AO	Sol Atriyum Ve Aort Çapının Oranı
LV	Sol Ventrikül
LVIDs	Sistol Anında Sol Ventrikül Dış Duvar Kalınlığı
LVPWd	Diyastol Anında Sol Ventrikül Dış Duvar Kalınlığı

LVPWs	Sistol Anında Sol Ventrikül Dış Duvar Kalınlığı
LYM	Lenfosit
M Mod	Zamana Karşı Hareketlilik Modu
M. domestica	*Musca domestica*
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
McL	Mukokutanöz Leishmaniozis
MCV	Ortalama Korpüsküler Hacim
mg	Miligram
mg/kg	Miligram/ kilogram
mg/l	Miligram / Litre
mHz	Megahertz
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mmHg	Milimetre civa
MON	Monosit
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
msn	milisaniye
MYO	Miyoglobin
NEU	Nötrofil
ng	Nanogram
ng/ml	Nanogram/ Mililitre
NT-proBNP	N Terminal Prohormon B-tipi natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Derneği
P. Falciparum	*Plasmodium falciparum*
P. Malariae	*Plasmodium Malarie*
P. papatasi	*Phelebotomus papatasi*
P. Pernicious	*Phelebotomus pernicious*
P. Vivax	*Plasmodium vivax*
PCT	Plateletkrit
PCV	Paketlenmiş Hücre Hacmi
pg ml	Pikogram / Mililitre
PLT	Platelet

pmol	Pikomol
PT	Protrombin Zamanı
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R. appendiculatus	*Ricketsia appendiculatus*
R. australis	*Ricketsia australis*
R. bursa	*Ricketsia bursa*
R. conorii	*Ricketsia conorii*
R. quintana	*Ricketsia quintana*
R. rickettsi	*Ricketsia rickettsi*
R. rossicus	*Rhipicephalus rossicus*
R. sanguineus	*Ricketsia sanguineus*
R. sibirica	*Ricketsia sibirica*
R. slavaca	*Ricketsia slavaca*
R. tsutsugamushi	*Rhipicephalus tsutsugamushi*
RBC	Eritrosit
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
S. Calcitrans	*Stomoxys calcitrans*
sn	Saniye
spp	Tür
SV	Strok Volüm
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktörü- Alfa
TP	Total Protein
UPC	İdrarda Protein Kreatinin oranı
vb	Ve Benzeri
VL	Visseral Leishmaniozis
WB	Western Blot
WBC	Total Lökosit
Xe. cheopis	*Xenopsylla cheopis*
µl	Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. *Leishmania infantum*'un hayat döngüsü 10
Şekil 2. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde sağlıklı grup ve enfekte gruba ait erkek ve dişi sayısını gösteren sütun grafiği. 59
Şekil 3. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta LA değeri. 72
Şekil 4. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta LA/AO oranı. 72
Şekil 5. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta SV değeri. 73
Şekil 6. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta FS değeri. 73
Şekil 7. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında LA/Ao oranı. 78
Şekil 8. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta CRP değeri. 80
Şekil 9. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta NT-proBNP değeri. 80
Şekil 10. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında CK-MB değeri. 81
Şekil 11. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında CRP değeri. 84
Şekil 12. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta CK-MB değeri. 84
Şekil 13. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta PT süresi. 86
Şekil 14. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta APTT süresi. 86
Şekil 15. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta FİB konsantrasyonu. 87
Şekil 16. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta D-Dimer değeri. 87
Şekil 17. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında PT süresi. 91
Şekil 18. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında APTT süresi. 91
Şekil 19. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında FİB konsantrasyonu. 92
Şekil 20. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında D-Dimer değeri. 92

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Bir köpek popliteal lenf yumrusundan alınan aspirattan yapılan sürüntüde makrofaj içerisinde *Leishmania infantum* amastigot formları 8
Resim 2. Bir köpekte Leishmaniozise bağlı eksfoliyatif dermatitis 12
Resim 3. Leishmaniozisli bir köpekte mukokutanöz ülserasyon 12
Resim 4. Leishmaniozisli bir köpekte üveitis 13
Resim 5. Leishmaniozisli bir köpekte epistaksis 13
Resim 6. Leishmaniozisli bir köpekte kulakta papuler dermatitis 14
Resim 7. Leishmanioziste kulakta vaskülitis 14
Resim 8. Bir monosit sitoplazmasında görülen *Ehrlichia canis*'in morula evresi 21
Resim 9. *Ehrlichia canis* ile enfekte dişi bir köpekte trombositopeni ile ilişkili peteşi..... 23
Resim 10. *Ehrlichia canis* ile enfekte bir köpekte mukozal peteşiler 23
Resim 11. Bir köpekte *Ehrlichia canis* ile ilişkili epistaksis 24
Resim 12. Bir köpekte *Ehrlichia canis* ile ilişkili hifema..... 24
Resim 13. Ehrlichia canis enfeksiyonlarında skleral kanama 25
Resim 14. Periferik kandan yapılan sürme frotide nötrofil içerisinde *Anaplasma phagocytophilum*'un morula evresi 28
Resim 15. Babesioziste eritrosit içerisindeki merozoitler..... 33
Resim 16. Bir köpekte *Babesia gibsoni* enfeksiyonunda İkterik sklera..... 34
Resim 17. Beagle ırkı bir köpekte Borreial artritis 37
Resim 18. *Dirofilaria immitis* ile enfekte bir köpekte kalbin sağ atriyum ve sağ ventrikülünde erişkin kalp kurtları..... 39
Resim 19. Vektörel kaynaklı hastalıkların teşhisinde kullanılan immunokromotografik hızlı test kitleri..... 52
Resim 20. Alınan kan örneklerinin hemogram analizinin yapıldığı Mindray BC-30 kan sayım cihazı..... 52
Resim 21. Kan enzim ve biyokimyasal analizin yapıldığı Fujifilm NX500V kuru sistem kolorimetrik biyokimyasal analiz cihazı..... 53
Resim 22. D-Dimer, cTnI, CRP, NT- proBNP testlerinin analizinin yapıldığı Healvet FIA 3000 cihazı..... 54
Resim 23. Miyoglobin ve CK-MB analizinin yapıldığı immunofloreans Savant-100 cihazı..56

Resim 24. APTT, PT ve FİB analizinde kullanılan Healvet HV COA-7000 Koagulasyon Analizatörü. 57
Resim 25. *Ehrlichia canis* ile enfekte köpeklerin asites klinik bulgusunda yandan ve üstten görüntü. 61
Resim 26. Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte köpeklerde epistaksis klinik bulgusu. 61
Resim 27. Burunda hiperkeratozu bulunan köpeklere ait görüntüler. 62
Resim 28. KanL'i bulunan köpeklerde çeşitli deri lezyonları. 62
Resim 29. A) *Ehrlichia canis* B) *Leishmania infantum* C) *Dirofilaira immitis* ile enfekte köpeklerde gözde opasite artışı 63
Resim 30. KanL'i bulunan köpeklerde kulak ucu nekrozu. 63
Resim 31. KanL'li köpeklerde onikogrifozis. 64
Resim 32. Anaplasmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte köpeklerde peteşiyel kanama 64
Resim 33. *Leishmania infantum* ile enfekte bir köpekte üveitis. 65
Resim 34. Vektör kaynaklı hastalığı bulunan köpeklerde zayıflama klinik bulgusuna ait görüntüler 65
Resim 35. Ekokardiyografik muayene sırasında elde edilen ölçümlere örnekler 74
Resim 36. Ekokardiyografik muayene esnasında alınan LA/Ao oranını gösteren görüntüler. 76

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Arbovirüslerin neden olduğu vektörel hastalıklar 3
Tablo 2. Ricketsiaların neden olduğu vektörel hastalıklar 4
Tablo 3. Bakterilerin neden olduğu vektörel hastalıklar. 5
Tablo 4. Protozoonların neden olduğu vektörel hastalıklar.. 6
Tablo 5. Helmintlerin neden olduğu vektörel hastalıklar. 7
Tablo 6. İnsan, kedi ve köpekleri enfekte eden Leishmania türlerinin, coğrafi yayılışı ve oluşturdukları enfeksiyonlar 9
Tablo 7.Köpeklerde Leishmanianın evrelerine göre prognoz ve kullanılabilecek ilaç kombinasyonları 18
Tablo 8. CME'de anormal laboratuvar bulguları 26
Tablo 9. Anaplazmozisde görülen anormal laboratuvar bulguları. 30
Tablo 10. Babesioziste kullanılabilecek ilaçlar ve kombinasyonları 35
Tablo 11. Kalp Yetmezliğinin Amerikan İç Hastalıklar Görüş Birliği'ne göre sınıflandırılması 41
Tablo 12. Kalp yetmezliğinin Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi (ISACHC) önerisine göre sınıflandırması 42
Tablo 13. Monoenfekte ve koenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular 60
Tablo 14. Monoenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular. 68
Tablo 15. Koenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular. 69
Tablo 16. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen ekokardiyografik muayene bulguları. 71
Tablo 17. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları 75
Tablo 18. Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları. 77
Tablo 19. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulguları. 79
Tablo 20. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları 82
Tablo 21. Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları 83

Tablo 22. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen koagulasyon profillerinin analiz bulguları. 85
Tablo 23. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları 89
Tablo 24. Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları 90

ÖZET

KÖPEKLERDE SEÇİLMİŞ VEKTÖREL KAYNAKLI HASTALIKLARDA EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR, KARDİYOPULMONER BİYOBELİRTEÇLER VE KOAGULASYON PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

AYDIN A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Bu çalışmada seçilmiş vektör kaynaklı hastalıklardan hızlı test kitleri ile Ehrlichiozis, Dirofilariozis, Anaplazmozis, Leishmaniozis ve Babesiozis tanısı konulan köpeklerde ekokardiyografik bulgular, kardiyopulmoner biyobelirteçler (NT-proBNP, cTnI, Miyoglobin, CK-MB, D-Dimer ve cCRP), koagulasyon profilleri (APTT, PT, FİB) ile kandaki hematolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları Poliklinikleri ve İzmir Cat & Dog Veteriner Polikliniği'ne getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten daha önce kalp hastalığı geçirmemiş Anaplazmozis, Dirofilariozis, Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Babesiozis ile monoenfekte (n=40) ve koenfekte (n=27) köpekler ile sağlıklı köpekler (n=18) oluşturdu. Çalışma kapsamına alınan köpekler ekokardiyografik bulgular, kardiyopulmoner biyobelirteçler ve koagulasyon profilleri yönünden değerlendirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler ANOVA ve Kruskall-Wallis ANOVA testleri kullanıldı.

Bulgular: Araştırma kapsamına alınan köpeklerde monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı kontrol grubu köpekler karşılaştırıldı. Ekokardiyografik verilere göre LA (p=0,017), LA/Ao (p=0,035), SV (p=0,018) ve FS (p=0,011) değerlerinde anlamlı değişiklikler bulundu. Kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz verilerine göre CRP (p=0,000), NT- proBNP (p=0,012) ve CK-MB (p=0,004) değerlerinde anlamlı değişiklikler bulundu. Koagulasyon profillerinin analiz verilerine göre PT (p=0,004), APTT (p=0,000), FİB (p=0,000) ve D-Dimer (p=0,000) değerlerinde anlamlı değişiklikler bulundu.

Sonuç: Yapılan çalışma sonucu elde edilen verilere göre vektör kaynaklı hastalıkların tanısının yapılabilmesi, hastalığın prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ekokardiyografik muayene, kardiyopulmoner biyobelirteçlerin değerlendirilmesi ve koagulasyon profillerinin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ekokardiyografi, Kardiyopulmoner biyobelirteçler, Koagulasyon profili, Köpek, Vektör kaynaklı hastalıklar.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS, CARDIOPULMONARY BIOMARKERS AND COAGULATION PROFILES IN SELECETED VECTOR-BORNE DISEASE IN DOGS

AYDIN A. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterimary Internal Medicine Program, Doctorate Thesis, Aydın, 2024.

Objective: In this study, it is aimed to evaluate the echocardiographic findings, cardiopulmonary biomarkers (NT-proBNP, cTnI, Myoglobin, CK-MB, D-Dimer, and cCRP), coagulation profiles (APTT, PT, FIB), and hematological changes in blood in dogs diagnosed with Ehrlichiosis, Dirofilariasis, Anaplasmosis, Leishmaniasis and Babesiosis using rapid test kits.

Material and Methods: The animal material of the study consisted of dogs of different breeds, ages, and genders that had not previously experienced heart disease and were mono-infected (n=40) and co-infected (n=27) with Anaplasmosis, Dirofilariasis, Ehrlichiosis, Leishmaniasis, and Babesiosis, as well as healthy dogs (n=18) brought to the Aydın Adnan Menderes University Faculty of Veterinary Medicine Small Animal Internal Medicine Clinics and Izmir Cat & Dog Veterinary Polyclinic. These included dogs mono-infected with Anaplasmosis, Dirofilariasis, Ehrlichiosis, Leishmaniasis, and Babesiosis (n=40), co-infected dogs (n=27) and healthy dogs (n=18). The dogs included in the study were evaluated in terms of echocardiographic findings, cardiopulmonary biomarkers, and coagulation profiles. Descriptive statistics, ANOVA and Kruskal-Wallis ANOVA tests were used for data analysis.

Results: The mono-infected, co-infected, and healthy control groups of dogs included in the study were compared. According to the echocardiographic data, significant changes were found in LA ($p=0.017$), LA/Ao ($p=0.035$), SV ($p=0.018$), and FS ($p=0.011$) values. According to the analysis data of cardiopulmonary biomarkers, significant changes were found in CRP ($p=0.000$), NT-proBNP ($p=0.012$), and CK-MB ($p=0.004$) values. According to the analysis data of coagulation profiles, significant changes were found in PT ($p=0.004$), APTT ($p=0.000$), FIB ($p=0.000$), and D-Dimer ($p=0.000$) values.

Conclusion: According to the data obtained from the study, it is believed that echocardiographic examination, evaluation of cardiopulmonary biomarkers and evaluation of coagulation profiles are necessary for the diagnosis of vector-borne diseases, determining the prognosis of the disease, and determining treatment options."

Keywords: Cardiopulmonary biomarkers, Coagulation profile, Dog, Echocardiography, Vector- Borne disease.

1. GİRİŞ

Yeryüzünde sistematiği yapılan canlıların 4/5'ini oluşturan artropodların en büyük sınıfı insektalardır. İnsektalar bitkilerin tozlaşmasında anahtar rol oynamasının (Schowalter, 2006) yanı sıra viral, bakteriyel, riketsiyal, paraziter, spiroketal etkenleri canlı organizmalara naklederler (Ahantarig ve diğerleri, 2008). Anaplazmozis, Babesiozis, Dirofilariozis, Monositik Ehrlichiozis, Borreliozis ve Visseral Leishmaniozis gibi vektör kaynaklı hastalıklar dünya genelinde yaygın bir rol oynarlar (Gültekin, 2018).

Kenelerden, kum sineklerinden, pirelerden vektör aracılıklı olarak bulaşan enfeksiyöz hastalıkların büyük bir kısmı zoonotik özellikte olduğundan hayvan ve insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Dünya üzerindeki farklı bölgelerde farklı enfeksiyöz hastalıklar görülmesine rağmen Visseral Leishmaniozis, Anaplazmozis, Monositik Ehrlichiozis, Dirofilariozis ve Borreliozis daha yaygın olarak görülmektedir (İnci ve Düzlü, 2009). Vektör kaynaklı hastalıkların ortaya çıkmasında konak gibi biyotik faktörlerin yanı sıra iklim ve çevre koşulları gibi abiyotik faktörler ile konağın bağışıklık sistemi de önemli rol oynar (Beugnet ve Marie, 2009; Patz ve diğerleri, 2000).

Vektörler infeksiyöz etkenleri omurgalı konaklarına vektörel ve biyolojik aracılı olmak üzere 2 şekilde naklederler (Edman, 2004).

Vektör aracılı mekanik nakil: Mekanik nakilde artropodun ağız organelleri derinin hipodermisini geçerek konakçıda herhangi bir gelişim süreci göstermeden direkt olarak konağa nakledilir. Bu gruba verilebilecek en güzel örnekler insektlerdir ve Atların İnfeksiyöz Anemisi ve tavşanlarda Tularemi mekanik etkili vektör nakillerine örnek olarak gösterilebilir. Aynı zamanda kene yoluyla nakledilen ve vahşi evcil memeli hayvanları etkileyen Anaplazma'da kontamine olan operasyon malzemeleri ile de bulaşabilmektedir (Futse ve diğerleri, 2003).

Parazitler, yaşam döngülerinin bir kısmını vektör olan artropodlara bağlı olarak geçirirler (Edman,2004).

Togoviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae ve Rhabdoviridae gibi Arbovirüsler, artropodlar tarafından taşınan virüsler, tatarcıklar, keneler, sivrisinekler ve culicoidesler gibi vektörler tarafından nakledilerek konakta akut enfeksiyona neden olurlar. Omurgalı canlılarda genellikle ateşli, kanamalı ve sinir sisteminde nöropatik belirtiler gösterirler (Carver ve diğerleri, 2009; Monath, 1989; Nuttall, 2009; Thrane ve Chastel, 2008) Arbovirusların vektörel olarak neden olduğu hastalıklar Tablo1'de gösterilmiştir.

Rickettsialar, omurgalı konaklara, kan emen artropodların (akar, pire, bit ve kene) tükürükleriyle bulaşır. Bu durum açısından Coxiella, Rickettsia, Anaplazma ve Orientia türleri büyük önem taşır (Nijhof ve diğerleri, 2007; Sharma ve Singh, 2008; Zoller ve diğerleri, 2009). Rickettsiaların neden olduğu vektörel hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir

Tablo 1. Arbovirüslerin neden olduğu vektörel hastalıklar (İnci ve Düzlü, 2009).

	HASTALIK ADI	ETKEN ADI	Vektör(Ler)	Omurgalı Konaklar
Arbovirus	Sarı Humma	*Togoviridae*	*Ae. aegypti*	İnsan
	Dang Humması	*Togoviridae*	*Ae. aegypti*	İnsan
	Murray Vadisi Humması	*Togoviridae*	*Cx. annulirostris*	At, Köpek, Tavuk
	Japon Ensefaliti	*Togoviridae*	*Cx. tritaeeniorhychus*	İnsan, Domuz, At
	St. Louise Ensefaliti	*Togoviridae*	*Cx. tarsalis, Cx. pipiens*	Kuşlar
	Batı Equine Ensefaliti	*Togoviridae*	*Cx. tarsalis, Cs. melanura*	İnsan, At
	Doğu Equine Ensefaliti	*Togoviridae*	*Cs. melanura, Ae. sillicitans, Ae. vexans*	İnsan, At
	Venezuela Equine Ensefaliti	*Togoviridae*	*Cx. aikenii*	İnsan, At
	O'Nyong-nyong	*Togoviridae*	*An. gambiae, An. fenustus*	İnsan
	Chikungunya	*Togoviridae*	*Ae. aegypti, An. furcifer*	İnsan
	Sindbis ve Batı Nil	*Togoviridae*	*Cx. annulirostris, Cx. antennatus, Cx. theileri*	İnsan
	Kyasanur Orman Hastalığı	*Togoviridae*	*Haemaphysalis spinigera*	İnsan, Maymun
	Rus Bahar-Yaz Ensefaliti	*Togoviridae*	*I. persulcatus, I. ricinus*	İnsan, Bazı Memeliler
	Tick Born Ensefaliti	*Togoviridae*	*I. persulcatus, I. picinus*	İnsan, Bazı Memeliler
	Omsk hemorajik ateşi	*Togoviridae*	*Dermacentor pictus*	İnsan, Rodent
	Louping İll	*Togoviridae*	*I. ricinus*	İnsan, Koyun
	Phelebotomus Ateşi	*Bunyaviridae*	*Phelebotomus papatasi*	İnsan
	La Crosse virus	*Bunyaviridae*	*Aedes triserlatus*	İnsan
	Oropouche virus	*Bunyaviridae*	*Cx. quinquefasciatus, Cx. paraensis*	İnsan
	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi	*Bunyaviridae*	*, H.M. turanicum H.A.anatolicum , D. marginatus H.M. marginatum, , R. rossicus H.M. rufipes, , A. ariegatum*	İnsan, Sığır, Koyun, Tavşan, Domuz, Geyik
	Rift Vadisi Humması	*Bunyaviridae*	*Cx. theileri, Ae. caballus*	İnsan, Koyun, Sığır
	Akabane Virus	*Bunyaviridae*	*Clucoides brevitarsis*	Sığır
	Nairobi Koyun Hastalığı	*Bunyaviridae*	*R. appendiculatus*	Koyun, Keçi, İnsan
	Vesicular Stomatitis	*Rhabdoviridae*	*Lutzomyia trapidoi*	Sığır, Domuz
	Sığır Efemeral Ateşi	*Rhabdoviridae*	*Clucoides spp.*	Sığır
	Mavi Dil Virusu	*Reoviridae*	*Clucoides spp.*	Sığır, Koyun
	Afrika At Hastalığı	*Reoviridae*	*Clucoides spp.*	At
	Geyik Epizootik Hemorajik Hastalığı	*Reoviridae*	*Clucoides variipensis*	Geyik
	Colorado Kene Hastalığı	*Reoviridae*	*Dermacentor andersoni*	Rodent
	Afrika Domuz Gribi Virusu	*Irıdoviridae*	*Ornithodorus moubata*	Domuz
	Atların Enfeksiyöz Anemisi	*Retroviridae*	*Stomoxys calcitrans*	At

Tablo 2. Ricketsiaların neden olduğu vektörel hastalıklar (İnci ve Düzlü, 2009).

	Hastalık Adı	Etken Adı	Vektör	Omurgalı Konaklar
Ricketsia	Ricketsial Pox	*Rickettsia acari*	*Liponyssoides sanguineus*	Rodent, İnsan
	Fare Tifusu	*Rickettsia mooseri*	*Xenopsylla cheopis, Pulex irritans, Pediculus humanus*	Rat, İnsan
	Scrub Tifusu	*R. tsutsugamushi*	*Leptotrombidium spp.*	Rodent
	Tick Borne Tifusu	*R. rickettsi, R. sibirica, R. conorii, R. australis, R. slavaca*	*D. andersoni, R. sanguineus, Hae. concinna, R. appendiculatus, I. holocyclus*	İnsan, Rodent, Kuş, Kedi, Köpek
	Rochalimaea	*R. quintana*	*Pediculus humanus*	İnsan
	Koksiella	*Coxiella burneti*	*D. marginatus*	Sığır, Koyun, Kuş, Rodent, Keseliler
	Erlishhieae	*E. canis, E. ovina, E. equi, E. bovis*	*R. sanguineus, R. bursa, Hyalomma spp.*	Sığır,Koyun, Köpek,At
	Bartonellaceae	*B. Bacilliformis*	*Lutzomyia verruarum*	İnsan
	Anaplasmataceae	*A. M. marginale, A. ovis, Aegytianella pullarum*	*B. microplus, Tabanus taeniola, Argas persicus*	Sığır, Koyun, Kanatlı
	Eperythrozoon	*Eperythrozoon suis*	*Xenopsylla cheopis*	Memeliler, Balık
	Haemobartonella	*Haemobartonella muris*	*Xenopsylla cheopis*	Sürüngen, Kurbağa, Balık

İnsan ve hayvanlarda sınırlı sayıda bakteri artropodlar tarafından mekanik ve biyolojik olarak nakledilir. Mekanik taşınanlar artopodların kan emmesi sırasında veya omurgalıda meydana gelen yaralara ve göze konan sinekler tarafından taşınır. Biyolojik olarak ise artropodun tükrük salgısı ile konağa nakledilen Lyme hastalığı örnek gösterilebilir (Fritz,2009; Hubálek, 2009). Bakterilerin neden olduğu hastalıklar Tablo 3'de özetlenmiştir..

Tablo 3. Bakterilerin neden olduğu vektörel hastalıklar (İnci ve Düzlü, 2009).

	Hastalık Adı	Etken Adı	Vektör(ler)	Omurgalı Konaklar
Bakteri	Relapsing Fever	*Borrelia recurrentis*	*Pediculus humanus*	İnsan
	Kanatlı Borreliozisi	*B. anserina*	*Argas persicus*	Ördek, hindi, sülün, tavuk
	Lyme Hastalığı	*B. burgdorferi*	*Ixodes scapularis*	İnsan, köpek
	Veba	*Yersinia pestis*	*Xe. cheopis, Ct. felis, Ct. canis*	Rat
	Tularemi	*Francisella tularensis*	*Hrysops discalis, Ae. cinereus, D. andersoni,Hae. leporisspalustris*	İnsan, koyun, at, domuz, kuş, rodent

Leishmania ve Trypanasoma gibi flagellatalar ve kan hücrelerine yerleşen Plasmodium spp, Babesia spp, Leucocytozoon spp, Babesia spp ve Theileria spp gibi protozoonlar gelişimleri sırasında artropodları kullanırlar. Bu artropodlar aracılığıyla Leishmaniasis, Malarya ve Trypanosomiasis gibi yaygın ve ciddi hastalıklara yol açabilirler (Nijhof ve diğerleri, 2007; Sucaklı ve Saka 2007; Zoller ve diğerleri, 2009). Protozoonların neden olduğu vektörel hastalıklar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Protozoonların neden olduğu vektörel hastalıklar (İnci ve Düzlü, 2009).

	Hastalık Adı	Etken Adı	Vektör(Ler)	Omurgalı Konaklar
Protozoon	Malaria	*P. falciparum, P. vivax, P. malariae*	*Aedes spp., Culex spp., Anopheles*	İnsan
	Hepatocystis Enf.	*Hepatocystis kochi*	*Culcoides adersi, C. fulvithorax*	Memeliler
	Haemoproteus Enf.	*Haemoproteus columbae*	*Lynchia maura*	Kuşlar
	Leucocytozoonosis	*Leucocytozoon caulleryi*	*Culicoides spp., Simulium spp.*	Kanatlı
	Babesiosis	*Babesia spp.*	*Hamaphysalis spp., Rhipicephalus spp, Dermacentor spp. Ixodes spp.,*	İnsan, Sığır, Koyun, Keçi, Domuz, At, Deve, Köpek
	Thelieriosis	*Thelieria spp.*	*Rhipicephalus spp., Hyalomma spp.*	Sığır, Koyun, Keçi
	Trypanasomiasis	*Trypanosoma Spp.*	*Giossina Spp.*	İnsan, At, Deve, Koyun, Keçi, Kedi, Köpek
	Leishmaniosis	*Leishmania Spp.*	*Phelebotomus Spp.*	İnsan, Köpek, Rodent

Helmintler: Hemen hemen hepsi kan emen sinekler tarafından aktarılan helmintler insan ve evcil hayvanların lenf ve dolaşım sistemini etkilerler. Kronik enfeksiyonlara sebep olmalarına rağmen genel olarak ölümcül değillerdir. Dirofilariozis örnek olarak gösterilebilir (Bockarie ve diğerleri, 2009; Mak ve diğerleri, 2007). Helmintlerin neden olduğu vektörel hastalıklar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Helmintlerin neden olduğu vektörel hastalıklar (İnci ve Düzlü, 2009).

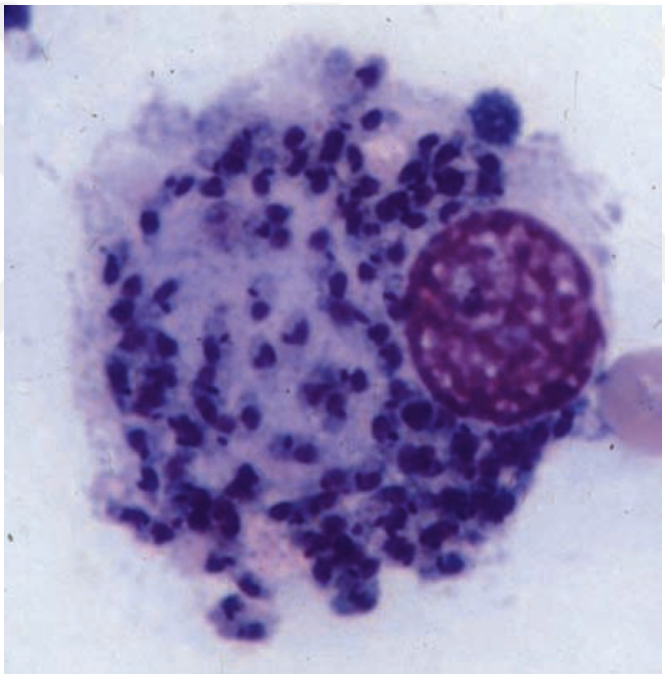
	Hastalık Adı	Etken Adı	Vektör(ler)	Omurgalı Konaklar
Helmint	Lymphatic filariasis	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi*	*Cx. quinquefasciatus, Ae. aegypti*	İnsan
	Onchocerciasis	*Onchocerca spp.*	*Simulium spp., Culicoides spp.*	İnsan, sığır, at
	Loiasis	*Loa Ioa*	*Chrsops silacea*	İnsan
	Dirofilariozis	*D. immitis, D. repens*	*Ae. aegypti, Cx. quinquefasciatus*	Köpek
	Parafilariasis	*P. multipapillosa*	*Musca lusonia*	Sığır, at
	Habronemiasis	*H. muscae*	*M. domestica, S. calcitrans*	At

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde Bazı Vektörel Kaynaklı Hastalıklar

2.1.1. Leishmaniozis

Leishmaniozis, *Phelebotomus* türü kum sinekleri ile taşınan ve *Leishmania infantum* gibi protozoon parazitin çeşitli iç organlarda çok farklı klinik belirtilere sebep olan Visseral Leishmaniozise (VL) ve kutanöz veya mukokutanöz etkileri bulunan (MCL) zoonoz nitelikte sistemik ve kronik bir hastalıktır (Gültekin, 2018; Murray ve diğerleri, 2005).



Resim 1. Bir köpek popliteal lenf yumrusundan alınan aspirattan yapılan sürüntüde makrofaj içerisinde *Leishmania infantum* amastigot formları (Greene, 2012)

Leishmaniozis, Sıtma ve Lenfatik Filariosis'den sonra en önemli üçüncü vektörel hastalıktır. Eski ve Yeni Dünya'da yer alan 88 tropik ve subtropik 350 milyondan fazla insanı etkiler. Yıllık insidansı 0,5 milyon VL ve 1,5 milyon KanL vakasıdır (Desjeux, 2004). Leishmaniozis, çoğunlukla bu bölgelerde yaşayan dünyanın en yoksul nüfusunu etkileyen başlıca bulaşıcı hastalıklardan biridir (Alvar ve diğerleri, 2006).

Veteriner hekimlikte köpekler, *L. infantum*'un ana rezervuarı görülmesinden dolayı önemlidir (Gramiccia ve Gradoni, 2005). Candido ve diğerlerinin 2008'de yapılan çalışmasında bir insanın enfekte olması 200 köpeğin enfekte olduğu bir duruma karşılık geldiği bildirilmiştir (Balıkçı, 2017).

Köpeklerde hastalığın yaygın olduğu bölgelerde bulunan kedilerde (Martin-Sanchez ve diğerleri, 2007), yabani köpekgillerde (Sobrino ve diğerleri, 2008) ve atlarda (Fernandez-Bellon ve diğerleri, 2006) enfeksiyonun varlığı bildirilmiştir.

Köpeğe bulaşan Leishmania türleri ve coğrafi dağılımları Tablo 6'da özetlenmiştir.

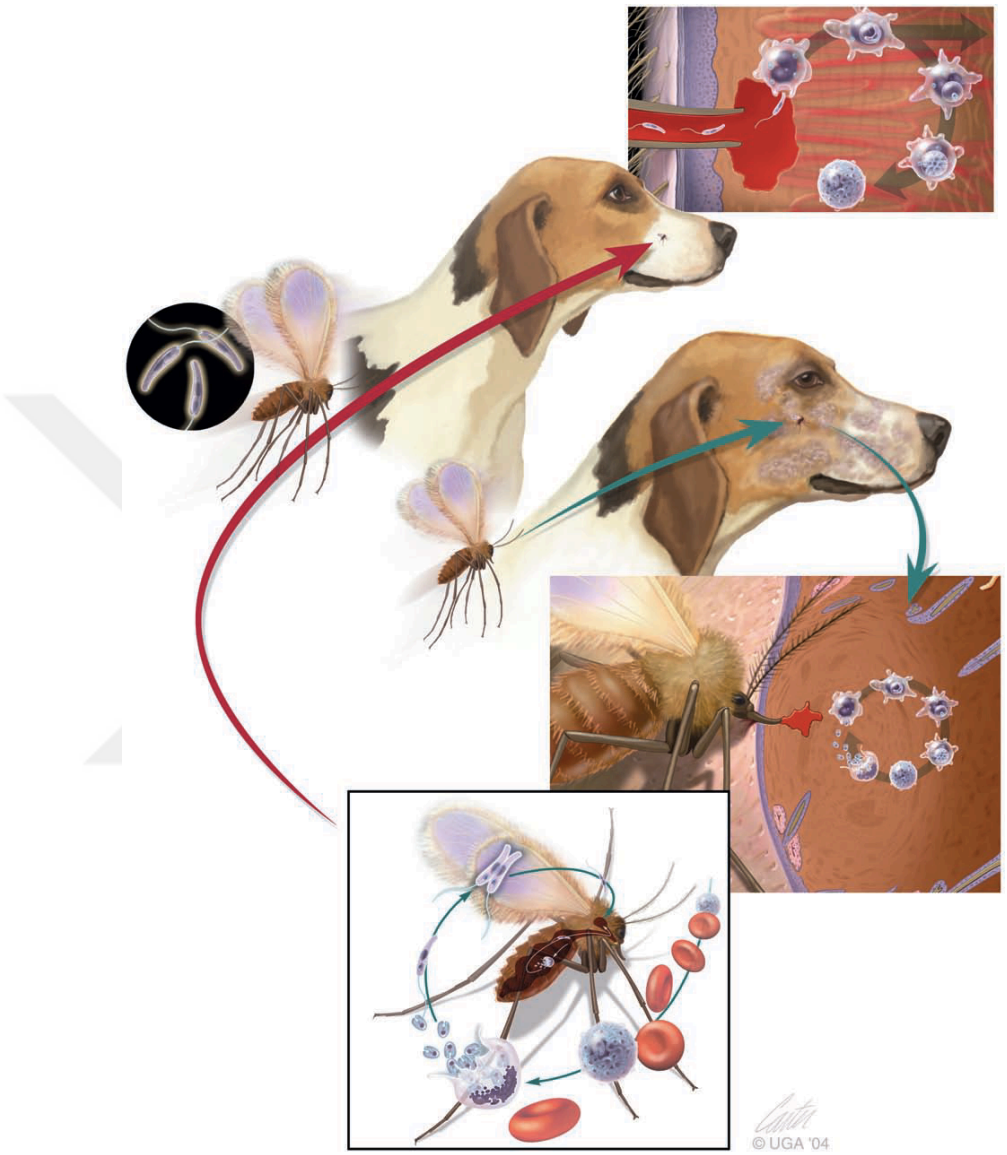
En önemli tür, Eski Dünya'da Orta ve Güney Amerika'da *L. chagasi* ile eş anlamlı olan *L. infantum'*dur (Tuon ve diğerleri, 2008).

Tablo 6. İnsan, kedi ve köpekleri enfekte eden Leishmania türlerinin, coğrafi yayılışı ve oluşturdukları enfeksiyonlar (Dumanlı ve Karaer, 2010).

Leishmania Türleri	İnsan	Köpek	Kedi
L. donovani (Eski Dünya)	Vl, (Cl)	-	-
L. chagasi (Yeni Dünya)	Vl, (Cl)	Vl	-
L. tropica (Eski Dünya)	Cl, (Vl)*	Cl, Vl	-
L. infantum (Eski Dünya)	Vl, (Cl)	Vl	Dcl
L. brazilensis (Yeni Dünya)	Cl, Mcl	Cl, Mcl	-
L. mexicana (Yeni Dünya)	Cl, Dcl, Mcl	Cl	Cl
Cl= Kutanöz Leishmaniozis, Vl= Visseral Leishmaniozis, McL= Mukokutanöz Leishmaniozis, DcL= Diffuz Kutanöz Leishmaniozis, *= seyrek görülen klinik formlar			

Leishmania etkeni, dişi *Phelebotomus* türü kum sineğinde hücre içi amastigot formda bulunur ve kum sineği omurgalının kanıyla beslendiğinde promastigotları nakleder (Killick-Kendrick, 1999). Kum sinekleri köpeklerde baş, burun, kulak kepçesi ve perianal bölge gibi tüylerin az olduğu bölgeden ısırılır ve Leishmania etkeni dermise eriştiğinde makrofajlar tarafından fagositoz gerçekleşir. Makrofaj, paraziti bir fagozom vakuolü ile sarmalar ve onu, nitrik oksit gibi oksijen bazlı metabolitler ile lizozomal hidrolazlar ile yok etmeye çalışır. Leishmania, makrofajda hayatta kalmak ve çoğalmak için bu spesifik olmayan savunmalardan kaçınır. Enfeksiyonun ilerlemesi, konağın bağışıklık tepkisinin etkinliğine bağlıdır (Alvar ve

diğerleri, 2004). Kış boyunca parazitin hayatta kalması, kum sineği vektöründe Leishmania'nın transovaryal geçişi gösterilmediğinden, çoğunlukla enfekte köpeklerde sürdürülür (Bates, 2007).



Şekil 1. Leishmania infantum'un hayat döngüsü (Greene, 2012).

Phlebotomus (Eski Dünya) veya *Lutzomyia* (Yeni Dünya) cinslerinden dişi kum sinekleri Leishmania'nın başlıca vektörleridir (Killick-Kendrick, 1999; Sharma ve Singh, 2008). Kum sinekleri öncelikle tropikal ülkelerde bulunur veya ılıman ülkelerde yılın nispeten sıcak aylarında aktiftir. Yetişkin kum sineklerinin aktivitesi, Akdeniz havzasında ve Güney Amerika'da tüm yıl boyunca ilkbahar başlarından sonbahar sonlarına kadar alacakaranlık ve gecedir (Killick-Kendrick, 1999; Sharma ve Singh, 2008).

Leishmaniozis'in klinik belirtileri patojenik mekanizmaya, etkilenen organa ve bireysel farklılıklara göre değişir (Baneth ve diğerleri, 2008). Klasik Kanin Leishmaniozis'de (KanL) fizik muayenede görülen başlıca klinik bulgular progresif karakterde deri lezyonları, generalize lenfadenopati, iştahta azalma ve kilo kaybı, kas atrofisi, egzersiz intolerans, poliüri, polidipsi, göz lezyonları, epistaksis, onikogrifozis, topallık, kusma ve ishaldir (Baneth ve diğerleri, 2008; Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999).

Klinik bulgulara oldukça sık rastlanır (Baneth ve diğerleri, 2008; Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999).

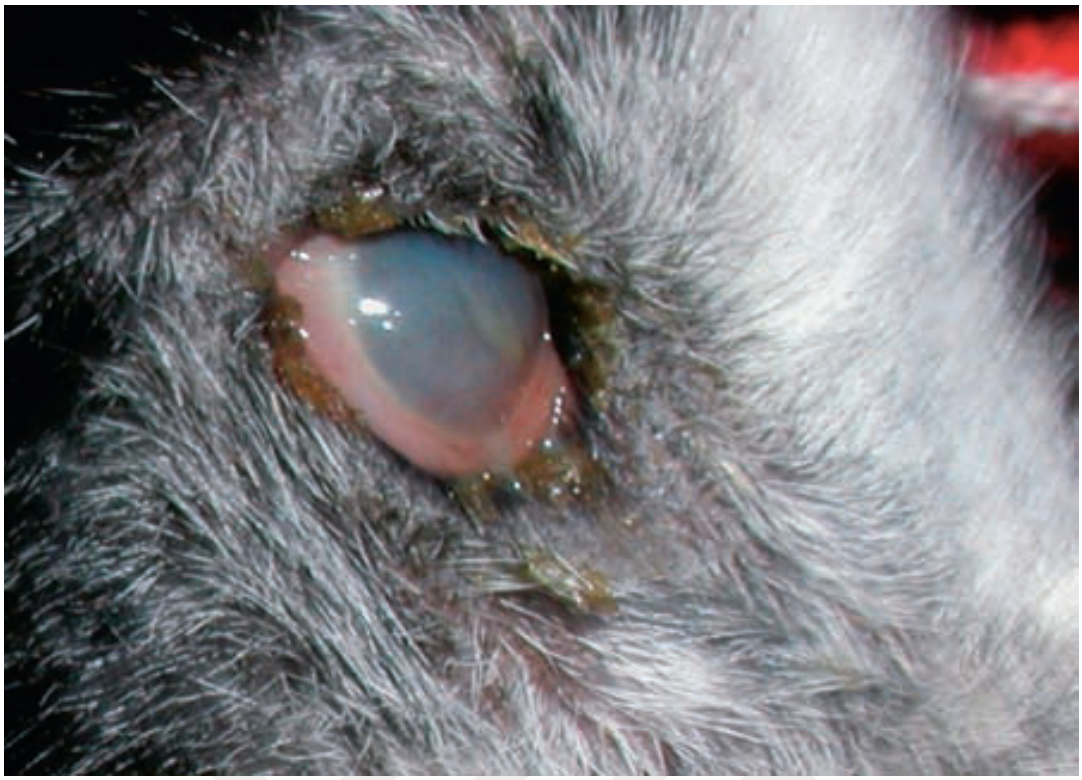
KanL'nin köpeklerde en sık rastlanan belirtisi deri lezyonlarıdır (Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999). Diğer klinik belirtiler her zaman görülmeyebilir (Ferrer ve diğerleri, 1988; Koutinas ve diğerleri, 1992). Deri lezyonları içinde en sık olarak:

- Generalize/yüz/kulaklar/uzuvlarda lokalize alopesi veya eksfoliyatif dermatitis (Resim 2)
- Mukokutanöz bölgeler/ayak bölgesi/ kulak kepçesi ülseratif dermatitis (Resim 3)
- Fokal veya multifokal nodüler dermatitis
- Mukokutanöz proliferatif dermatitis
- Papüler dermatitis görülebilir (Bottero ve diğerleri, 2006; Ordeix ve diğerleri, 2005) (Resim 6)

Depigmentasyon, dijital ve nazal hiperkeratoz, püstüler döküntü, vaskülit (Resim 7) ve panniküllit gibi diğer histopatolojik paternler de KanL'de rastlanabilir (Blavier ve diğerleri, 2001; Ferrer ve diğerleri, 1988; Koutinas ve diğerleri, 1992; Papadogiannakis ve diğerleri, 2005; Solano- Gallego ve diğerleri, 2004).

Resim 2. Bir köpekte Leishmaniozise bağlı eksfoliyatif dermatitis (Greene, 2012).

Resim 3. Leishmaniozisli bir köpekte mukokutanöz ülserasyon (Greene, 2012).



Resim 4. Leishmaniozisli bir köpekte üveitis (Greene, 2012).

.

Resim 5. Leishmaniozisli bir köpekte epistaksis (Greene, 2012).

Resim 6. Leishmaniozisli bir köpekte kulakta papuler dermatitis (LeishVet, 2016).

Resim 7. Leishmanioziste kulakta vaskülitis (LeishVet, 2016).

KanL'de böbrek hastalığı prevalansı yüksektir. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla Uluslararası Nefroloji Derneği (IRIS) tavsiyelerini kullanarak evrelendirmek gerekir (Costa ve diğerleri, 2003). KanL'de proteinüriden başlayıp nefrotik sendroma daha sonra da son evre böbrek hastalığına kadar ilerleyebilir. Leishmania pozitif olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği ölümün başlıca sebebi olabilir (Costa ve diğerleri, 2003; Zatelli ve diğerleri, 2003). Böbrek hastalığı prevalansı çok yüksek olmasına rağmen azotemiye çok sık rastlanmaz. Azotemi durumu nefronlarda meydana gelen hasara bağlı olarak ortaya çıkar ve ilerleyebilir. KanL'de glomerulonefrit ve tubulointersitisyel nefrit ile oldukça sık karşılaşılır ancak Amiloidoza nadir şekilde rastlanır (Costa ve diğerleri, 2003; Zatelli ve diğerleri, 2003).

Leishmaniozisde göz lezyonları, klinik vakaların %15 kadarında hastalığın tek şikayeti ve klinik belirtisidir (Pena ve diğerleri, 2000). En yaygın belirtiler konjunktivit, blefarit, üveit (Resim 4) ve keratokonjunktivitis sikkadır (Koutinas ve diğerleri, 1999; Naranjo ve diğerleri, 2005). Sistemik hipertansiyonun oküler sonuçları (örneğin retina dekolmanı ve/veya kanamalar, retinal arteriyel tortuozite, hifema), KanL'li hipertansif köpeklerin sadece %5,7' sinde görüldüğünden oldukça nadir görülür (Cortadellas ve diğerleri, 2006). 60 KanL vakasının oküler histopatolojisi, oküler dokularda, özellikle konjonktiva, limbus ve siliyer cisimde parazit varlığının (%56,2) yanı sıra perivaskülerden nodülere ve diffüz paternde lenfoplazmasitik ila granülomatöz enflamasyonu ortaya çıkarmıştır (Pena ve diğerleri, 2008).

Yaygın olmayan klinik formlar (Blavier ve diğerleri, 2001) mukozal lezyonları (ağız boşluğu, dil ve genital organlar), aşındırıcı veya aşındırıcı olmayan poliartrit ile eklem şişmesini, osteolitik ve osteoproliferatif kemik lezyonlarını, kronik hepatit (Rallis ve diğerleri, 2005), kronik tekrarlayan kolit (Adamama-Moraitou ve diğerleri, 2007), menenjit ve masseter kas atrofik miyoziti veya polimiyozit nedeniyle nörolojik hastalık (Vamvakidis ve diğerleri, 2000), otoimmün bozukluklar ve perikardit, sistemik vaskülit, tromboembolizm ve serum hiperviskozite sendromudur.

Klinisyen veteriner hekimler, kalıcı renal proteiüri (UPC=0,5) veya renal azotemi, nonrejeneratif anemilerde KanL'den şüphelenmelidir. Lökositoz/Lökopeni, hiperproteinemi, beta/gama hiperglobulinemi, hipoalbuminemi, azalmış ALB/GLO oranı ve yükselen karaciğer enzim aktivitesi görülebilir (Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999). Kan serum viskozitesinde artma, trombositopeni de KanL'de karşılaşılabilir.

Doku sitolojisinde (aspiratlar, doku ve kan yaymaları) veya deri, karaciğer, bağırsak, göz, dalak, lenf düğümleri, çizgili kaslar, sinoviyal sıvı, burun mukozası kullanılabilir (Adamama-Moraitou ve diğerleri, 2007; Pena ve diğerleri, 2008; Petanides ve diğerleri, 2008; Solano-Gallego ve diğerleri, 2004). Tipik olarak, kemik iliği/dalak monositik hiperplazisi ile

lenf düğümleri gibi organlarda reaktif hiperplazi vardır (Barrouin-Melo ve diğerleri, 2006; Giunchetti ve diğerleri, 2008; Mylonakis ve diğerleri, 2005). Bu nedenlerle Leishmania enfeksiyonunu diğer hastalıklardan ayırmak ve buna göre farklı tanı tekniklerini uygulamak önemlidir.

KanL'nin tanısı klinikopatolojik olarak hem geniş hem de spesifik olmadığı için hem klinik görünüm olarak hem de spesifik laboratuvar testleri ile desteklenmelidir. Leishmaniozisin tanısı, hasta sahibinden alınmış iyi bir anamnez, hayvanı muayene sırasında yapılan iyi bir fiziksel muayene ve tam kan sayımı analizi ve serum enzim ve biyokimyasal profilin değerlendirilmesi, idrar analizi ve serum elektrofez ile tanıya gitmekte kolaylık sağlar. Bunların yanı sıra kan pıhtılaşma profilinin değerlendirilmesi, abdominal ultrasonografi ve radyografi, dokuların sitolojik olarak değerlendirilmesi gerekir.

Leishmaniozisin tanısı için spesifik tanı teknikleri kullanılmaktadır. Leishmaniozis ile uyumlu köpeklerden alınan kutanöz lezyonlar, lenf düğümü, dalak ve kemik iliğinden alınan aspiratlarda Leishmania'nın amastigot formu aranır (Alvar ve diğerleri, 2004; Saridomichelakis ve diğerleri, 2005) ancak amastigot formların arayışı ileri derece Leishmanialı köpeklerde bile düşük ve orta derecede tespit edilebilir (Moreira ve diğerleri, 2007).

Leishmania tanısı için kullanılabilecek en yararlı yöntemler kan serumunda antileishmania antikorlarının saptanması ya da PZR ile parazit DNA'sının aranmasını içerir. İndirekt İmmunfloresan Antikor Testi (IFAT) veya Enzim İlişkili İmmun Test (ELİSA) ile spesifik serum antikorları saptanabilir. KanL'de antikor seviyelerindeki artma yüksek parazitizm ile doğru orantılıdır (Reis ve diğerleri, 2006). Düşük antikor varlığı hastalığın mutlak göstergesi değildir. Leishmanianın varlığı sitolojik, parazitolojik veya serolojik olarak değerlendirilmelidir (Miro ve diğerleri, 2008).

Leishmaniozisin tanısında immunokromotografik yöntemle çalışan hızlı test kitlerinin kullanımı kolaydır. Bu test kitlerinin iyi bir özgüllüğe sahiptir ancak duyarlılıkları optimal değildir (Mettler ve diğerleri, 2005).

Meglumin antimonat, aminosidin ve miltefosin Leishmaniozis tedavisinde Avrupa'da ruhsatlandırılmış ilaçlardır. KanL'in tedavisinde meglumin antimonat ile allopurinol kombinasyonu en etkili tedavi olarak değerlendirilir ve sağaltımda ilk basamak protokülünü oluşturur (Denerolle ve Bourdoiseau, 1999) ancak dozaj, doz aralığı ve tedavi süresi ile ilgili birçok farklı terapötik protokoller de önerilmektedir (Noli ve Auxilia, 2005).

Yakın zamanda KanL'in tedavisinde miltefosinin allopurinol ile kombinasyon halinde kullanımının meglumin antimonat ile allopurinol kombinasyonuna alternatif olduğu rapor edilmiştir (Manna ve diğerleri, 2008b). Amfoterisin B'nin de farklı klinik deneylerle

kanıtlanmış iyi bir etkinliği vardır ancak bu ilacın, uygulama yolu (IV) ve özellikle KanL'nin böbrekler üzerinde doğrudan zararlı etkisi olduğundan ciddi dezavantajları vardır.

Aminosidin nefrotoksisite ve ototoksisite gibi ciddi yan etkilere sahiptir ve KanL'nin ilk basamak tedavisi olarak kullanılması önerilmez (Miro ve diğerleri, 2008). Bu ilaçların terapötik değerini doğrulamak için doğal olarak enfekte olmuş köpeklerle daha kapsamlı klinik çalışmalar gereklidir. Köpeklerde Leishmania'nın evrelerine göre prognoz, klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi kombinasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7.Köpeklerde Leishmanianın evrelerine göre prognoz ve kullanılabilecek ilaç kombinasyonları (Solano-Gallego ve diğerleri, 2009).

	DERECE 1	DERECE 2	DERECE 3	DERECE 4
SEROLOJİ	Negatif ile düşük pozitif antikor seviyeleri	Düşükten yükseğe pozitif antikor seviyeleri	Ortadan yükseğe pozitif antikor seviyeleri	Ortadan yükseğe pozitif antikor seviyeleri
KLİNİK BELİRTİLER	Hafif klinik belirtileri olan köpeklerde Lenfadenomegali Papüler dermatit	Evre I'de listelenen belirtiler dışında mevcut olabilecek köpekler: Eksfoliyatif dermatit / onikogrifozis gibi yaygın veya simetrik kutanöz lezyonlar,ülserler (planum nasale, ayak tabanları, kemikli çıkıntılar, mukokutanöz eklemler), Anoreksi, kilo kaybı, burun kanaması, ateş	Seviye I ve II'de listelenen belirtiler dışında köpekler, immün kompleks lezyonlardan kaynaklanan klinik belirtiler gösterebilir. Vaskülitis, Artritis, üveitis, Glomerulonefritis	Seviye III'te listelenen klinik belirtileri olan köpekler. Pulmoner tromboembolizm, Nefrotik sendrom Son evre böbrek hastalığı
LABORATUVAR BULGULARI	Genellikle klinikopatolojik olmayan belirtiler gözlenir. Normal böbrek profili: Kreatinin <1,4 mg /dl; UPC <0.2	Klinikopatolojik anormallikler, hafif rejeneratif olmayan anemi olarak, hiperglobulinemi, hipoalbuminemi, serum hiperviskozite sendromu.	Seviye 2 Kronik böbrek yetmezliği (KBY) IRIS seviye I ve UPC> 0.5 IRIS seviye II ve Kreatinin 1.4-2 mg/dl	seviye II Kronik böbrek hastalığı UPC> 0,5 IRIS seviye I IRIS seviye II kreatinin 1,4-2 mg /dl

		a) Normal böbrek profili: Kreatinin <1,4 mg /dl; UPC <0.2 b) Kreatinin <1,4 mg /dl; UPC = 0.2-0.5		
TEDAVİ	Bilimsel olarak yoksayılabilir. Allopurinol Allopurinol+Domperidon Allopurinol+ Meglumin Antimonat Allopurinol + Miltefosin	Allopurinol + meglumin antimoniat Allopurinol + miltefosin	Allopurinol+ meglumin antimonat Allopurinol + Miltefosin IRIS rehberine göre Kronik Böbrek Yetmezliği tedavisi yapılır.	Bireysel olarak tedavi seçenekleri seçilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği için IRIS rehberi kullanılmalıdır.
PROGNOZ	İyi	İyi korunan	Kötüleşmeye meyilli	Kötü

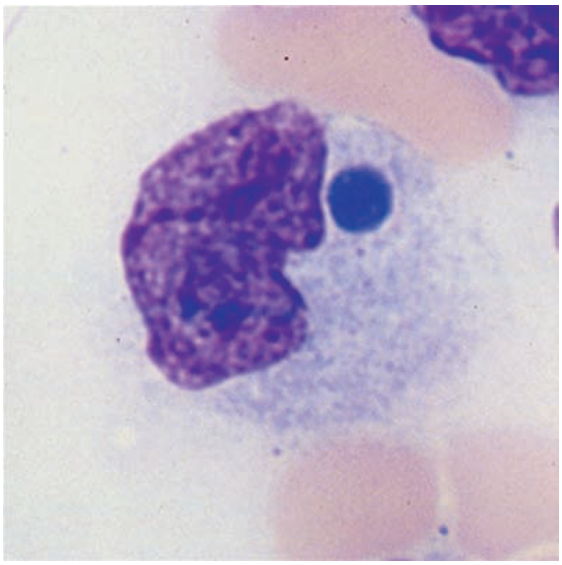
Kum sineklerine karşı korumak için kullanılabilen Deltametrin emdirilmiş tasmalar içerisinde bulunan insektisiti kademeli olarak serbest bırakır ve 1-2 hasta içerisinde hayvanın derialtı yağ dokusunda ilaç dağılır (Halbig ve diğerleri, 2000). Optimal koşullar altında, bu tasmaların etkisi 6 aya kadar sürebilir (Killick-Kendrick ve diğerleri, 1997).

Kullanılan diğer bir ürün formu olan spreyler 2 hafta kadar, spot-on formulasyonlar 3 hafta kadar yüksek düzeyde koruma sağlar. Permetrinin topikal uygulaması, birkaç hafta süren *P. perniciosus'*a karşı iyi kovucu ve böcek öldürücü etkiler sağlar (Molina ve diğerleri, 2001). Bu topikal formülasyonlar, insektisitin *stratum corneum* boyunca yayılması için birkaç gün gerektirir. Buna karşılık, toz formülasyonlar hemen bir etki sağlar ancak daha kısa süreli bir etkiye sahiptir. Bir nikotinoid insektisit olan imidaklopridin sinerji oluşturucu etkisi, permetrin gibi piretroidlerin özelliklerini geliştirir. Bu şekilde *P. papatasi* ve *P. perniciosus*'a karşı 3-4 hafta süren güçlü bir kovucu etki elde edilmiştir (Mencke ve diğerleri., 2003; Miro' ve diğerleri, 2007a). Saha çalışmaları, köpek popülasyonlarında kullanılan bazı topikal insektisitlerin hem köpeklere hem de insanlara enfeksiyon bulaşmasını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (Gavgani ve diğerleri, 2002a; Maroli ve diğerleri, 2001; Otranto ve diğerleri, 2007).

Çok sınırlı başarı ile güvenli ve etkili Leishmania aşıları üretmeye yönelik onlarca yıllık girişimlerden sonra, bazı köpek aşıları deneysel olarak kullanılmaktadır ve bazıları umut verici sonuçlar vermektedir (Miro ve diğerleri, 2008). Saflaştırılmış Leishmania fraksiyon aşıları en başarılı olanı gibi görünmektedir.

2.1.2. Monositik Ehrlichiozis

Monositik Ehrlichiozis, köpeklerde *Ehrlichia canis* tarafından oluşturulan, gram negatif ve *Rhicephalus sanguineus* tarafından aktarılan zorunlu hücre içi bir bakteridir (Gültekin, 2018; Rudoler ve diğerleri, 2015).



Resim 8. Bir monosit sitoplazmasında görülen *Ehrlichia canis*'in morula evresi (Greene, 2012).

Ehrlichia canis Avrupa'daki köpeklerden izole edilen tek türdür (Aguirre ve diğerleri, 2004; Keysary ve diğerleri, 1996). Diğer Ehrlichia türleri olan *E. muris, E. chaffeensis, E. ewingii* ve *E. ruminantium* Avrupa'da bulunan köpeklerden izole edilmemiştir ancak *E. muris* Rusya ve Slovakya'dan gelen *Ixodes* türü kenelerde tespit edilmiştir (Shpynov ve diğerleri, 2006; Spitalská ve diğerleri,2008). *Ehrlichia canis* Akdeniz ülkelerinin hepsi için endemik bir hastalıktır. Yapılan bazı çalışmalarda Akdeniz ülkelerinin kuzeyinde bulunan Almanya ve İsviçre gibi ülkelere de yayıldığını göstermektedir (Dongus ve diğerleri, 1996; Pusterla ve diğerleri, 1998). Avrupa'da *Rhipiephalus sanguines* türü keneler *E. canis* için muhtemelen tek vektördür (Groves ve diğerleri, 1975; Smith ve diğerleri,1976). *E. canis*, kenenin köpeğe bağlanmasından yaklaşık 3 saat sonra köpeğe geçmeye başlar (Fourie. ve diğerleri, 2013). Akdeniz havzasında bol miktarda bulunan *Rhipicephalus sanguineus*, köpekler üzerinde daha soğuk bölgelere göç edebilir (Gray ve diğerleri, 2009; Gray ve diğerleri, 2013). Köpeklerin yaşadığı evler veya köpek kulübeleri kenenin yaşayabileceği optimal koşulların oluşmasını sağlar (Uspensky ve Ioffe-Uspensky, 2002). Kene özellikle ilkbahar aylarının başlarından sonbahar aylarına kadar aktif durumdadır (Gray ve diğerleri, 2013).

Ehrlichia canis, tilki, kurt, çakal gibi yabani köpekgilleri de enfekte edebilir. Diğer vahşi köpekgiller (tilkiler, kurtlar, çakallar) *E. canis* ile enfekte olabilir (Ebani ve diğerleri, 2011; Fishman ve diğerleri, 2004; Torina ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, deneysel enfeksiyon sadece köpeklerde çoğaltılmıştır (Breitschwerdt ve diğerleri, 2002). Yapılan bir çalışmada Brezilya ve Portekiz'den evcil ve yabani kedilerde *E. canis*'in DNA'sının varlığı

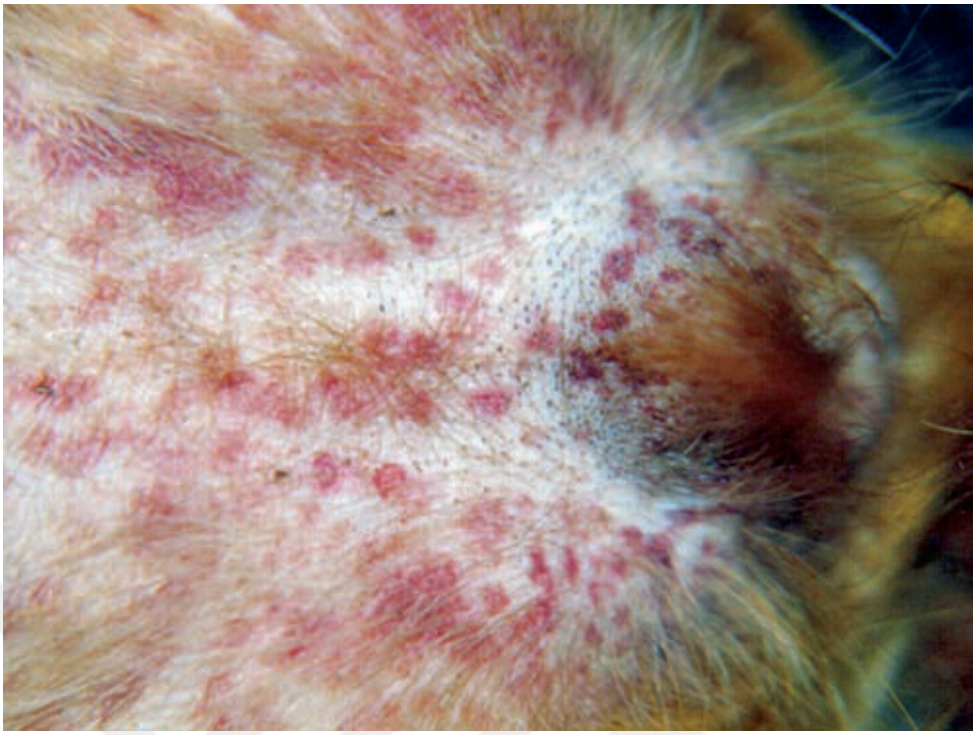
bildirilmiştir (André ve diğerleri, 2012; Braga ve diğerleri, 2012; Maia ve diğerleri, 2014). Ancak bilindiği kadarıyla *Ehrlichia canis* kedi ve kedigillerden izole edilememiştir (Sainz ve diğerleri, 2015).

E. canis Venezuela'da insanlarda tanımlanmasına rağmen zoonotik bir etken olarak kabul edilmemektedir.

E. canis dışındaki *E. ewingii*, bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda enfeksiyonun bir nedeni olarak tanımlanmıştır (Buller ve diğerleri, 1999) ancak köpeklerden insanlara doğrudan geçtiğini gösterir bir kanıt bulunamamıştır. Yabani ruminantları enfekte eden *R. ruminantium* köpeklerde (Allsopp ve diğerleri, 2005) ve insanlarda hastalık nedeni olabilir (Allsopp ve diğerleri, 2001; Allsopp ve diğerleri, 2005). *E. chaffeensis* ise insanlarda Monositik Ehrlichiozis'in etiyolojik ajanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde *Ambylomma americanum, E. chaffeensis* için bir vektör görevi görür ve beyaz kuyruklu geyikler, keçiler, köpekler, kızıl tilkiler ve kuşlara etkeni taşır (Beall ve diğerleri, 2012; Gutiérrez ve diğerleri, 2008). Son olarak, *E. muris'*in hem insanları hem de köpekleri enfekte edebildiği de gösterilmiştir (Hegarty ve diğerleri, 2012; Pritt ve diğerleri, 2011).

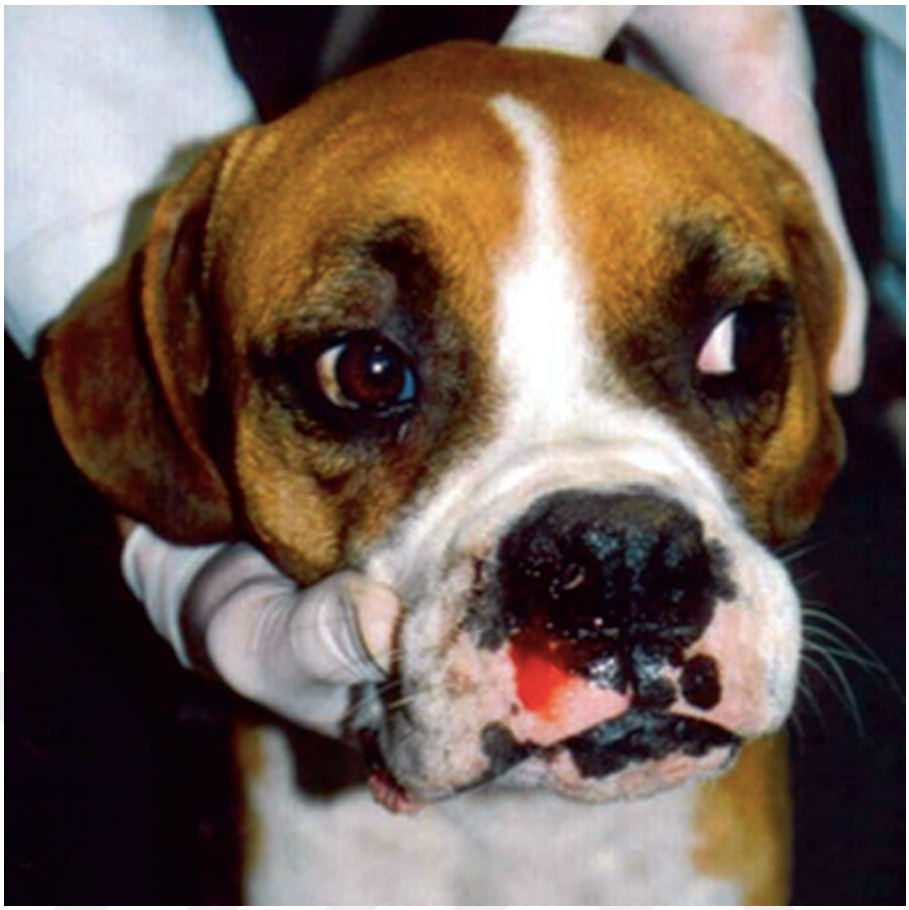
Bilinen tüm köpek ırkları *E. canis'e* yatkındır ancak Alman Çoban Köpekleri ile Sibirya Husky ırkı köpekler Kanin Monositik Ehrlichiozise daha yatkındır ve bu ırklarda prognoz kötüdür (Harrus ve diğerleri, 1997; Nyindo ve diğerleri, 1980). CME'de cinsiyete göre yatkınlık saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda erkeklerde daha yüksek pozitiflik bulunmuştur ancak bu durumun erkeklerin dişilere oranla daha aktif olmasıyla alakalı olduğu düşünülmüştür (Costa ve diğerleri, 2007). Yaşlı olan köpeklerde yüksek seropozitiflik oranları görülmüştür. Bu durumda aynı şekilde yaşlandıkça *E. canis'e* maruz kalma olasılığının yüksek olması ile ilişkili olabilir (Costa ve diğerleri, 2007; Rodriguez-Vivas ve diğerleri, 2005; Watanabe ve diğerleri, 2004). CME'de klinik belirtiler suşa, köpeğin bağışıklık sistemine ve diğer enfeksiyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bazı Ehrlichia türleri klinik belirtilere sebep olmazken bazı türler çok şiddetli klinik belirtilere sebep olabilir. Genel olarak *Ehrlichia canis*, diğer anaplazmozlara göre daha şiddetli klinik belirtilere sebep olur (Egenvall ve diğerleri, 1998; Harvey ve diğerleri, 1978; Tabar ve diğerleri, 2009).

Ehrlichiozisin klinik belirtileri değişkendir. Hasta köpeklerde ateş, halsizlik, letarji, anoreksi, lenfadenomegali, splenomegali, hepatomegali veya kilo kaybı gibi spesifik olmayan klinik belirtiler görülebilir. Ehrlichiozisli köpeklerde kusma, ishal, ağrı, egzersiz intolerans, arka bacaklarda, kuyrukta ve skrotumda ödem, öksürük, pneumoni ile ilişkili dispne, seröz veya mukopurulent tarzda akıntı, deride ülseratif lezyonlar da rapor edilmiştir (Bellah ve diğerleri, 1986; Cowell ve diğerleri, 1988).



Resim 9. *Ehrlichia canis* ile enfekte dişi bir köpekte trombositopeni ile ilişkili peteşi (Greene, 2012).

Resim 10. *Ehrlichia canis* ile enfekte bir köpekte mukozal peteşiler (Greene, 2012).



Resim 11. Bir köpekte *Ehrlichia canis* ile ilişkili epistaksis (Greene, 2012).

Resim 12. Bir köpekte *Ehrlichia canis* ile ilişkili hifema (Greene, 2012).

Resim 13. *Ehrlichia canis* enfeksiyonlarında skleral kanama (Greene, 2012).

E. canis ile enfekte köpeklerde topallık ve/veya poliartrit vakalarında, A. *phagocytophilum* veya *B. burgdorferi* gibi diğer patojenlerle birlikte enfeksiyonların ekarte edilmesi gerekir. Anemi, burun kanaması, peteşi, ekimoz, östrus sırasında uzun süreli kanama, hematüri veya trombositopeni, trombositopati veya vaskülit ile ilişkili melena nedeniyle mukozalarda solgunluk Ehrlichiozisin yaygın klinik belirtileri arasındadır. CME'de oküler belirtiler de yaygındır. En yaygın olanları ön kamarada üveit, kornea opasitesinde artış, hifema, retinal damar kıvrımları, koryoretinal lezyonlar, subretinal kanama, retina dekolmanı veya körlüktür. Nörolojik belirtiler daha az tanımlanır (tipik olarak menenjit ikincildir) (Alleman ve Wamsley, 2008; Greig ve Aermstrong, 2006).

CME'de köpeklerde tanı için yapılan testlerde anormal laboratuvar bulguları değişkendir ancak Ehrlichioziste en yaygın görülen bulgu trombositopenidir. Diğer yaygın bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir (Granick ve diğerleri, 2009; Kohn ve diğerleri, 2008).

Tablo 8. CME'de anormal laboratuvar bulguları (Sainz ve diğerleri, 2015).

Hastalık	Tür	Anormal Laboratuvar bulguları
Kanin Monositik Ehrlichiozis	*E. canis*	Hafiften orta şiddete kadar değişen normositik, normokromik nonrejeneratif anemi Nötropeni Nötrofili Lenfopeni Monositozis Granulositik lemfositozis Trombositopeni Pansitopeni Hiperproteinemi Hiperglobulinemi Hipergammaglobunemi Hipoalbuminemi Proteinüri Renal Azotemi ALT ve ALP karaciğer enzim değerinde artış Mononükleer veya nötrofilik pleositozis

CME, IFAT ve ELİSA ile teşhis edilebilir. Bu testlerde antikor seviyelerinin zaman içerisindeki değişimlerini izlemek avantaj sağlayabilir (Harrus ve diğerleri, 2002; Little ve diğerleri, 2010; Waner ve diğerleri, 2001).

CME'de pozitif bir serolojik sonuç geçmişte olan bir enfeksiyon veya geçirilmekte olan enfeksiyonu gösterir fakat her pozitif reaksiyon hastalığı göstermeyebilir. Seropozitif vakalarda PZR ile etkenin DNA varlığı araştırılması önemlidir. Çünkü DNA varlığı aktif bir enfeksiyonun varlığını gösterir (Maggi ve diğerleri, 2014).

Seronegatif köpeklerde özellikle kuluçka döneminde veya hastalığın akut döneminde köpekler bakteri yoğunluğunun düşük olmasına bağlı olarak seronegatif olabilirler ancak bu durumda enfeksiyon yoktur demek yanlış olabilmektedir (Harrus ve diğerleri, 1998a, Harrus ve diğerleri, 1998b).

PZR testi için seçilen örnek, EDTA ile tamponlanmış periferik kandır. Bazı çalışmalar, dalak aspiratlarının PZR'ye dayalı *E. canis* enfeksiyonlarının teşhisi için optimal örnek gibi

göründüğünü ileri sürmüştür (Harrus ve diğerleri, 2004). Mikroskobik inceleme, herhangi bir doku veya sıvıdaki nötrofillerin veya mononükleer hücrelerin sitoplazmasında morulaları düşündüren yapıları ortaya çıkardığında, tanıyı doğrulamak için PZR kullanılabilir (Miró ve diğerleri,2013; Otranto ve diğerleri, 2010).

Ehrlichia ve *Anaplasma spp* arasında koenfeksiyonlar yaygındır, çünkü bazı türler aynı vektörler ile aktarılabilir. *Babesia* ve *Hepatozoon spp.* gibi diğer kene kaynaklı patojenler, *Culicidae* sivrisinek kaynaklı *Dirofilaria spp*. ve kum sinekleri ile taşınan Leishmania da dahil bir çok vektör kaynaklı hastalığın aynı köpekte var olduğu gösterilmiştir (Miró ve diğerleri, 2013; Otranto ve diğerleri, 2010).

Koenfeksiyonlar durumu kötüleştirebileceği gibi diğerlerini maskeleyebilir. Bu durum tanının koyulmasını zorlaştırır (Harvey ve Greee, 2006). Bu nedenle, belirli bir türün enfeksiyonu teşhis edildiğinde, diğer vektör kaynaklı patojenlerle koenfeksiyonları ekarte etmek için kapsamlı bir çalışma gereklidir (Miró ve Gallego,2012).

CME'nin sağaltımında genellikle tetrasiklin grubu antibiyotikler kullanılır. Doksisiklin günde 1 kez 10 mg/kg dozda ya da günde 2 kez 5 mg/kg dozda kullanılır (Harrus ve diğerleri, 1998; Harrus ve diğerleri, 2004; McClure ve diğerleri, 2010). Önerilen dozlarda doksisiklin kullanımına rağmen bazen hala enfekte olan hayvanlar görülebilir. Böyle durumlarda 4 haftalıktan daha uzun süreli tedavi önerilir. Klinisyen veteriner hekim sağaltımda seronegatifliği değil, PZR sonucunda negatifliği hedeflemelidir (Harrus ve diğerleri, 1998; Little ve diğerleri, 2010; Neer ve diğerleri, 2002).

Bazı raporlar, önerilen dozlarda bile, doksisiklin ile daha kısa tedavilerden sonra enfekte kalan ve subklinik taşıyıcılar haline gelen deneysel olarak enfekte olmuş köpekleri tanımlamıştır (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998; McClure ve diğerleri, 2010).

Doksisiklin kullanımı yavru hayvanlarda mine renginin solmasına neden olmaz ancak hayvanlarda karaciğer sorunu yaşayan hayvanlarda doksisiklin kullanımına dikkat edilmelidir. Tedavi öncesi, süresi veya sonrası karaciğer enzim değerleri sürekli olarak kontrol edilmelidir (Harrus ve diğerleri, 1998; Wen ve diğerleri, 1997).

İmidokarb dipropionat ayrıca köpeklerde Ehrlichiozis için potansiyel bir tedavi olarak tanımlanmıştır (Matthewman ve diğerleri, 1994; Price ve diğerleri, 1980; Sainz ve diğerleri,2000). İn vitro ve deneysel olarak enfekte olmuş köpeklerde yapılan son çalışmalar, imidokarb dipropionatın *E. canis*'e karşı etkili olmadığını göstermiştir (Eddlestone ve diğerleri, 2006; Kelly ve diğerleri, 1998). Sadece *Babesia canis* veya *Hepatozoon canis* ile koenfeksiyon durumlarında kullanılmalıdır. Rifampisin veya levofloksasin gibi diğer antibiyotikler, in vitro çalışmalarda etkili olmuştur (Schaefer ve diğerleri, 2008). Bununla birlikte, son çalışmalar,

deneysel enfeksiyonlarda, rifampisinin laboratuvar bulgularının iyileştirilmesine katkıda bulunduğunu, ancak enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında etkili olmadığını göstermiştir (Theodorou ve diğerleri, 2013).

Ehrlichia canis'li köpeklerde sağaltım sonrası reenfeksiyon görülebilir. Bunun sebebi enfeksiyona karşı savunmak için kalıcı bir şekilde bağışıklık gelişmez (Harrus ve diğerleri, 1997). Enfeksiyon sonrasında koruyucu önlemler alınmaz ise köpekler kolaya yeniden enfekte olabilirler.

Ehrlichiozis tedavisinde tasma veya spot on ilaçlar da kullanılabilir (Pereira ve diğerleri, 2009).

Halihazırda, *E. canis* enfeksiyonlara karşı koruma sağlayacak hiçbir ticari aşı mevcut değildir. Yapılan bir çalışma zayıflatılmış bir *E. canis* suşunun, CME için gelecekte etkili bir aşı görevi görebileceğini göstermiştir (Rudoler ve diğerleri, 2012).

2.1.3. Anaplazmozis

Granülositik Anaplazmozis, Gram negatif zorunlu bakteriler tarafından oluşturulan, *Ixodidae* keneleri tarafından bulaştırılan ateşli bir hastalıktır (Bown ve diğerleri, 2008; Gültekin, 2018; Santos ve diğerleri, 2009).

Resim 14. Periferik kandan yapılan sürme frotide nötrofil içerisinde *Anaplasma phagocytophilum'*un morula evresi (Greene, 2012).

Anaplasma phagocytophilum esas olarak kuzey ve orta Avrupa'da yayılım gösterir. *Anaplasma platys* ise özellikle İtalya (De la Fuenta ve diğerleri, 2006), İspanya (Aguirre ve diğerleri, 2006), Portekiz (Cardoso ve diğerleri, 2010), Fransa (Brouqui ve diğerleri, 2002), Türkiye (Ulutaş ve diğerleri, 2007) ve Yunanistan (Kontos ve diğerleri, 1991) dahil olmak üzere Akdeniz havzasındaki ülkelerden gelen köpeklerde teşhis edilmiştir.

Anaplasma phagocytophilum için bilinen tek vektör *Ixodes ricinus*'tur. İsveç ve Norveç'te dahil olmak üzere Kuzey Avrupa ve Orta Avrupa'da yaygındır (Jaenson ve diğerleri, 2012). Türkiye'deki nemli ormanların kuzey kuşağında da yaygındır. (Estrada-Peña ve diğerleri, 2013; Medlock ve diğerleri, 2013,). *A. platys'in* ise Avrupa'da bilinen vektörü *Rhipicephalus sanguineus*'tur.

Anaplasma phagocytophilum köpek, kedi, koyun, keçi, inek, insan, at, kemirgenler, karaca ve geyikleri enfekte edebilir (Groen ve diğerleri, 2002; Ismail ve diğerleri, 2010; Nicholson ve diğerleri, 2010).

Anaplasma phagocytophilum enfekte kene tarafından insanlara enfeksiyonun geçmesi bakımından önemli zoonotik bir hastalıktır. Köpeklerde insanlarda görülen granülositik Anaplazmozisine benzeyen semptomlar gösterirler. *Anaplasma phagocytophilum* etkeninin kuluçka süresi 1-2 haftadır. Bundan sonraki dönemde ateş ile karakterize klinik bulgular ortaya çıkar. (Egenvall ve diğerleri, 1998). *A. phagocytophilum* da *E. canis*'ten farklı olarak hastalığın akut evresinde ortaya çıkar (Egenvall ve diğerleri, 2000). Ateşin yanında halsizlik ve gastrointestinal sistemde klinik belirtiler görülmeye başlanır. Daha az olmak üzere ise artralji, lenfadenomegali, konjunktivitis, disüri ve periferik ödem görülebilir (Fishbein ve diğerleri, 1994; Ganguly ve diğerleri, 2008).

Anaplasma phagocytophilum ve *Anaplasma platys* için belirli bir ırk yatkınlığı gözlemlenmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda Retriever ırkı köpeklerin doğa etkinliklerinin fazla olmasından dolayı *A. phagocytophilum* fazla sayıda görüldüğü düşünülmüştür (Egenval ve diğerleri, 1997). Aynı zamanda cinsiyet ve yaş yatkınlığı da görülmemiştir (Barth ve diğerleri, 2011; Kohn ve diğerleri, 2011; Torina ve diğerleri, 2006).

Anaplazmozis için en sık görülen klinik bulgular spesifik değildir. Bu klinik belirtiler, halsizlik, iştahsızlık, anoreksi ve ateştir. Bunlara ek olarak kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtiler ve soluk mukoz membranlar ve nötrofilik poliartrite bağlı olarak topallık görülebilir. Lenf düğümlerinde lenfadenomegali vardır. Bunların yanısıra melena, peteşi ve epistaksis görülebilir. Az görülen klinik belirtiler arasında poliüri, polidipsi, ekstremite ödemi ve üveit görülebilir (Eberts ve diğerleri, 2011; Mazepa ve diğerleri, 2010; Ravnik ve diğerleri, 2009).

Anaplazmoziste en sık görülen laboratuvar bulgusu trombositopenidir (Cohn ve diğerleri, 2003; Kohn ve diğerleri, 2008; Santos ve diğerleri, 2009). Buna ek olarak görülen laboratuvar bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Anaplazmozisde görülen anormal laboratuvar bulguları (Sainz ve diğerleri, 2015).

Hastalığın Adı	Tür	Anormal laboratuvar bulguları
Kanin Granulositik Anaplazmozis	*Anaplasma phagocytophilum*	Hafiften orta şiddete değişen normositik normkromik nonrejeneratif anemi Rejeneratif anemi (nadir) Lenfopeni Nötropeni, Nötrofili veya normal nötrofil konsantrasyonu. Trombositopeni Hiperglobulinemi Hipoalbuminemi Artan ALP değeri Orta şiddetli hiperbilirubinemi Sinovial sıvıda nötrofilik inflamasyon Coomb's testi pozitif
Kanin trombositotropik Anaplazmozis	*Anaplasma platys*	Trombositopeni Hafiften orta şiddete değişen normositik normkromik nonrejeneratif anemi Hiperglobulinemi Hipoalbuminemi

Anaplasma phagocytophilumun tanısı için yapılan kan frotisinde *E. canis'e* göre saptama ihtimali daha yüksektir. Klinik vakaların %60'ında nötrofillerde morula evresi gözlemlenebilir (Kohn ve diğerleri, 2008).

Mikroskobik inceleme, herhangi bir doku veya sıvıdaki nötrofillerin veya mononükleer hücrelerin sitoplazmasında morulaları düşündüren yapıları ortaya çıkardığında, tanıyı doğrulamak için PZR kullanılabilir. Anaplazmozisin tanısında IFAT veya ELİSA ile yapılabilir. Bu testlerin önemli avantajlarından biri antikor seviyesinin zaman içerisindeki

değişimi saptanabilir (Harrus ve diğerleri, 2002). Anaplazmoziste IFAT veya ELİSA'da pozitif bir serolojik sonuç geçmiş ve mevcut bir enfeksiyonu gösteririr ancak her zaman süregelen bir hastalık durumunu belirtmez (Gaunt ve diğerleri, 2010; Harrus ve diğerleri, 1998; Kohn ve diğerleri, 2011).

Yapılan son araştırmalarda seroloji ve PZR kombinasyonunun kullanımını bakteriyel DNA'nın varlığında aktif enfeksiyonu göstermesinden dolayı önerilmektedir (Maggi ve diğerleri, 2014).

Bir köpek Anaplazma türlerini barındırmasına rağmen seronegatif olabilir. Bu duruma örnek olarak;

- Köpekler, deneysel olarak *A. phagocytophilum* enfekte edildikten sonra, IgG antikorları ilk maruziyetten 8 gün sonra ve morulaların ortaya çıkmasından 2 ila 5 gün sonra tespit edilebilir (Egenvall ve diğerleri, 2000).
- Köpekleri *A. platys* ile deneysel olarak enfekte ettikten sonra, antikorlar ilk olarak 16. günde tespit edildiği bildirilmiştir (Gaunt ve diğerleri, 2010).

Anaplazmosisin tedavisinde *E. canis*'in tedavisinde de kullanıldığı üzere Tercih edilen sağaltım protokolü günde 2 kez 5 mg/kg dozda veya günde 1 kez 10 mg/kg dozda doksisiklin 2-3 hafta kullanımı etkilidir (Alleman ve diğerleri, 2006; Alleman ve diğerleri, 2007; Maurin ve diğerleri, 2003). Rifampisin ve levofloksasin ayrıca *A. phagocytophilum*'a karşı in vitro etkiler göstermiştir (Maurin ve diğerleri, 2003).

Kloramfenikol, köpek yavrularını tedavi etmek için bir alternatif olarak belirtilmiştir (Diniz ve diğerleri, 2013),

Anaplazmozis köpeklerde orta ila şiddetli klinik hastalık varsa veya doksisiklin tedavisine hızla yanıt vermiyorsa, muhtemelen diğer kene kaynaklı hastalıklar için test edilmelidir (Alleman ve diğerleri, 2008).

Anaplasma platys enfeksiyonları da tetrasiklinler ile tedavi edilebilir (örneğin doksisiklin 5-10 mg/kg 12-24 saatte 8-10 gün). Alternatif olarak, 14-21 gün boyunca 12 saatte 5 mg/kg enrofloksasin ile tedavi edilebilirler (Chang ve diğerleri, 1997; Harvey ve diğerleri, 2006).

Anaplazmozisin sağaltımında prognoza göre, paketlenmiş hücre hacmi (PCV) düşük değerde olduğunda köpeklere kan nakli gerekebilir; dehidrasyon veya ikincil böbrek hastalığı mevcut olduğunda sıvı sağaltımı, ateş düşürücü ve analjezik ilaçlar kullanılabilir (Alleman ve diğerleri, 2008; Little ve diğerleri, 2010).

Anaplazmozis tedavisi, antibiyotiklerle birlikte glukokortikoidlerle başlatılmamalıdır.

Steroidler sadece tatmin edici bir yanıt fark edilmediğinde veya immün ilişkili durumlarda düşünülmelidir. Ehrlichia ve Anaplazma türleri, tipik olarak hemolitik anemi, trombositopeni, üveit, glomerülonefrit, vaskülit, vb. ile belirtilen bir bağışıklık tepkisine aracılık edebilir. Bu durumlarda, glukokortikoidlerle (genellikle prednizon veya prednizolon) tedavi belirtilebilir; prednizon dozları 0,5 ila 2 mg/kg/gün arasında değişmeli ve tedavi süresi, ilişkili immün aracılı durumun tipine ve ciddiyetine göre değişmelidir (Maretzki ve diğerleri, 1994; Perille ve Matus, 1991; Varela ve diğerleri, 1997).

PZR testi doksisiklin tedavisinin sona ermesinden birkaç hafta sonra gerçekleştirildiğinde, klinisyenlerin tedavinin etkili olduğundan ve köpeğin subklinik aşamaya girmediğinden daha emin olmalarını sağlar (Eddlestone ve diğerleri, 2006; Martin ve diğerleri, 2005).

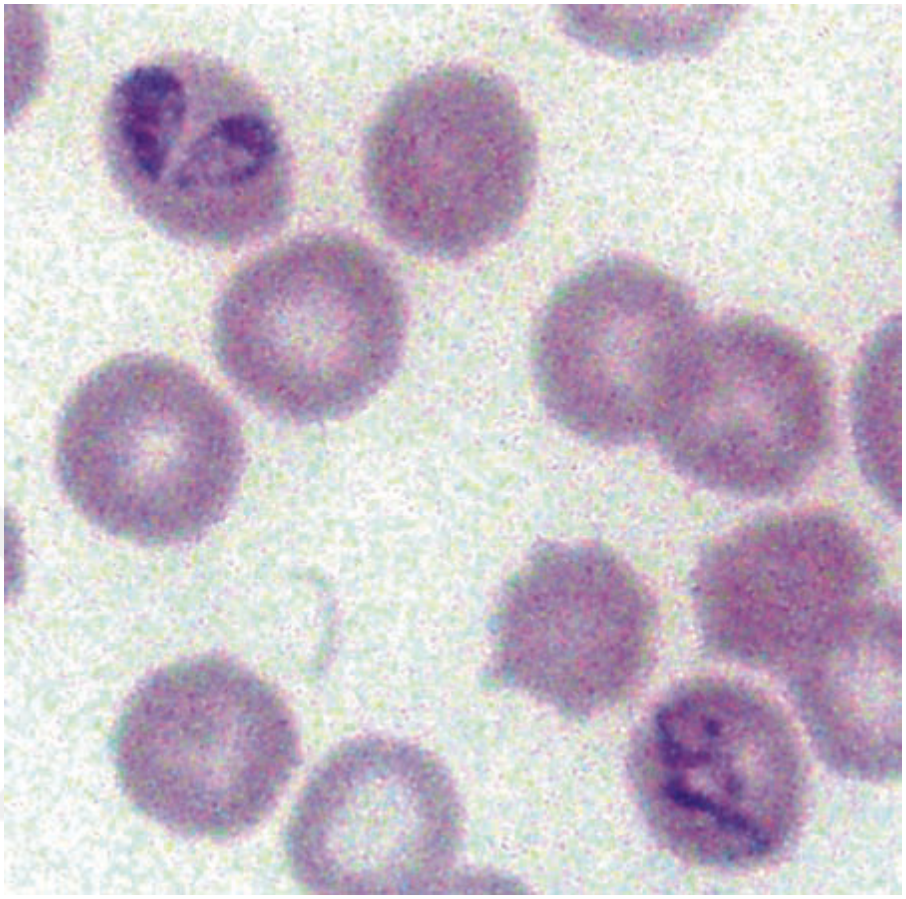
PZR, serolojik antikor titrelerinden bağımsız olarak patojen DNA'sının varlığını tespit edebildiği için, bu hastalıklar için tedavi edilen köpeklerin izlenmesinde faydalıdır. Bununla birlikte, bu teknik bir enfeksiyonu doğrulamada serolojiden daha duyarlı olmasına rağmen, organizmalar periferik kanda aralıklı olarak dolaşabileceğinden, subklinik olarak enfekte olmuş köpeklerde patojenlerin saptanmasında etkinliği sınırlı olabilir. Bu nedenle, tedaviden sonra seropozitif kalan klinik olarak normal köpeklerde subklinik enfeksiyonun kesin olarak dışlanması için bir PZR analizi kesin bir yöntem olarak kabul edilmemelidir (Greig ve Armstrong, 2006; Little, 2010). *Anaplasma phagocytophilum* için doğal bir enfeksiyonun klinik anaplazmoz gelişimine karşı uzun süreli koruma sağlayıp sağlayamayacağı bilinmemektedir. Köpeklerde organizmanın terapötik eliminasyonunun ardından yeniden enfeksiyon rapor edilmemiştir; bununla birlikte, insan tıbbında bir yeniden enfeksiyon vakası belgelenmiştir (Horowitz ve diğerleri, 1998). Tersine, atların *A. phagocytophilum* ile ilk enfeksiyondan sonra iyileştikten sonra yeniden enfeksiyona direndiği gösterilmiştir (Carrade ve diğerleri, 2009).

Anaplazmozis enfeksiyonlarının önlenmesi için temelde kene kontrolüne odaklanılması önerilmektedir (Dantas-Torres, 2008).

2.1.4. Babesiozis

Köpeklerde Babesiozis'e *Babesia canis (Babesia canis vogelli, Babesia canis rossi, Babesia canis canis)* ve *Babesia gibsoni* neden olur. *Babesia canis* büyük türlerdendir ve eritrositler içerisindeki merozoitler armut biçimli olarak veya ameboid biçimli ve genellikle vakuollü olarak görülürler. Bazı durumlarda eritrosit içerisinde 16 kadar merozoit bulunabilir.

Bu etkenler eritrofagositosis yoluyla akciğer ve karaciğer endoteliyal hücrelerinde ve makrofajlarda görülebilir (Dumanlı ve Karaer, 2010).



Resim 15. Babesioziste eritrosit içerisindeki merozoitler (Greene, 2012).

Babesia canis canis köpeklerde orta veya şiddetli seviye de Babesiozise neden olabilir. Asya, Afrika, Güney Avrupa, Orta ve Güney Amerika ve ABD'de görülür. Türkiye'de Ankara, Aydın ve Kars (Gökçe ve diğerleri, 2013) çevresinde varlığı bildirilmektedir. Bu etkenin vektörlüğünü Türkiye'de *R. sanguineus, D. marginatus* ve *H. marginatum* türleri bulunmaktadır (Dumanlı ve Karaer, 2010).

İnkubasyon süresi 10-21 gün arasında değişmektedir. Klinik belirtilere yavru köpekler duyarlıdır. Hastalığın akut döneminde ateş, anemi, ikterus, iştahsızlık, zayıflık ve ölüm görülebilir. Kronikleşmiş vakalarda ateş çoğu zaman yüksek değildir ve ikterus hafiftir. Hayvanlarda halsizlik ve zayıflama anemiye bağlı olarak şekillenmiş olabilir (Dumanlı ve Karaer, 2010).

Resim 16. Bir köpekte *Babesia gibsoni* enfeksiyonunda ikterik sklera (Greene, 2012).

Kan dolaşımında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak ödem, purpura ve asites görülebilmektedir. Bunların yanı sıra stomatitis ve gastritis de görülebilir. Özellikle yavru köpeklerde perakut vakalarda vazoaktif aminler ve sitokinlerin salınmasına bağlı olarak hipotansif şok ve bunlara bağlı olarak ölümler meydana gelmektedir. Solunum sisteminde meydana gelen akıntılar ve dispne görülürken, gözde keratitis ve iritis, kaslarda myositis ve romatizmal belirtiler, merkezi sinir sisteminde lokomotor bozukluklar, parezis ve epileptik konvülziyonlar görülebilmektedir. Özellikle genç köpeklerde yaz aylarında kulak ve burun kenarlarından kan gelebilir. Bu duruma halk arasında ‘’Kanlı Kulak’’ adı verilmektedir (Dumanlı ve Karaer, 2010).

Kalp solgun ve sarımsı renktedir. Perikardiyal, pleural ve peritoneal boşluklarda sıvı birikimi gözlenebilmektedir. Hastalık Ehrlichiozis ile koenfeksiyona neden olabilir (Dumanlı ve Karaer, 2010).

Babesia gibsoni ise küçük türlerdendir. Genel olarak taşlı yüzük görünümünde veya oval şekillidir. Asya, Kuzey Afrika, Akdeniz Havzasında zaman zamanda Kuzey Amerika’da görülebilir. Türkiye’de varlığı bildirilmemektedir (Dumanlı ve Karaer, 2010).

Babesiozisin tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Babesioziste kullanılabilecek ilaçlar ve kombinasyonları (Gültekin, 2018)

İlaç Veya Kombinasyon	Dozaj	Uygulama Şekli	Süre
İmidokarb Dipropionat	6,6 mg/kg	im, iv	15 Gün Ara ile 2 Doz
Doksisiklin	10 mg/kg	peros	30 Gün
Azitromisin + Atovakuon	Azitromisin: 10 mg/kg Atovakuon: 13,5 mg/kg	peros	Azitromisin: 10 Gün Atovakuon: Günde 3 Kez, 10 Gün Boyunca
Buparvokuon + Azitromisin	Buparvokuon: 5 mg/kg Azitromisin: 10 mg/kg	im peros	Buparvokuon: 48 Saat Arayla Iki Doz Azitromisin: 10 Gün
Doksisiklin + Klindamisin	Doksisiklin: 10 mg/kg Klindamisin: 25 mg/kg	peros	Doksisiklin: 30 Gün Klindamisin: Günde 2 Kez
Doksisiklin + Metronidazol	Doksisiklin: 10 mg/kg Metronidazol: 15 mg/kg	peros	Doksisiklin: 30 Gün Metronidazol: Günde 2 Kez
Enrofloksasin	5-15 mg/kg	peros	Günde 2 Kez

2.1.5. Lyme (Borreliozis)

Lyme hastalığı (Lyme Borreliozis) dünya çapında en sık karşılaşılan kene kaynaklı hastalıklar arasında yer alır (Rizzoli ve diğerleri, 2011). Hastalık etiyolojik olarak tanımlandıktan sonra köpeklerde ve insanlarda her geçen gün artmaktadır (Burgdorfer ve diğerleri, 1982). Hastalık ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin Connecticut eyaletinin Lyme ve Old Lyme kasabalarında artan artritis vakalarından sonra yapılan araştırmalar sonucunda bir spiroket tarafından oluşturulduğu görülmüştür (Levine, 1995). Hastalığın etkeni olan *Borrelia burgdorferi*, Gram negatif, mikroaerofilik, flagellalı ve hareketli bir spirokettir. Bu hastalığın omurgalılara bulaşmasında *Ixodidae* türü keneler vektör olarak önemli bir role sahiptir (Steere, 2005). Dünyanın pek çok ülkesinde geniş bir yayılım göstermektedir.

Keneler rezervuar konakçılarla beslendiği dönemlerde yaşamlarının 2-3 yılı içerisinde enefekte hale gelir. Rodentler gibi küçük memeli hayvanlarla beslenen keneler yaşamlarının nimf dönemine geldiğinde geyik, köpek, kedi, insan ve at gibi büyük memelilerle beslenerek

hastalığı bulaştırırlar (Ogden ve diğerleri, 1997). Transovaryal bulaşma nadir olarak görülse de rezervuar konakçılar hastalık taşımayan keneleri de enfekte ederek hastalığın yayılmasını sağlayabilirler (Nefedova ve diğerleri, 2004).

Deneysel olarak enfekte edilen maymunlarda insanlardakine benzer hastalık evreleri görülmesine rağmen köpeklerin deneysel hayvan modeli olarak kullanılması uygun görülmemektedir. Köpeklerde deneysel modellemelerde %75 gibi bir oranla enfekte olduğu bildirilmiştir (Appel, 1993). Seropozitif köpeklerin çoğu klinik olarak asemptomatiktir ancak serum antikorları ile klinik bulgular arasında belirgin bir korelasyon bulunmaması ile açıklanır (Greene, 2006). Borreliozisin akut aşamasında ateş, genel durumunda halsizlik, topallık ve lenf yumrularında büyüme klinik olarak gözlenebilir (Straubinger, 1997) ancak bu klinik bulgular hayvan sahibi tarafından genellikle fark edilememektedir. Lyme ile enfekte olan insanlarda genel olarak *Eritema Migrans* yaygın olarak görülür ancak köpeklerde görülmemektedir. Enfekte kene ile ısırılan köpeklerde deri çevresinde 1 cm çapında yangısal lezyonlar görülür. Spiroketler deri, eklem veya bağdoku içerisinde yayılarak inflamatorik lezyonlar oluşturur ve ağrı, topallık ve şişkinlikler gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Deneysel oluşturulan enfeksiyonlarda 2-6 ay arası topallık görülebilir (Straubinger, 1997).

Doğal yollarla enfekte olan köpeklerde tekrarlayan topallıklar, vücut sıcaklığında artış ve yürüme esnasında şiddetli ağrı dikkat çekmektedir (Muir ve diğerleri, 2007). Lyme ile enfekte köpeklerde glomerülonefrit ilişkili protein kaybı görülürken perifer ödem, azotemi, üremi, proteinüri ve vücut boşluklarında efüzyonlar böbrek hasarına bağlı olarak ortaya çıkabilir (Dambach ve diğerleri, 1997). İnsanlarda nadir olarak Bannwarth Sendromu adı verilen meningitse bağlı nöropatolojik değişiklikler gözlemlenebilir (Halperin, 2008; Vianello ve diğerleri, 2008). Deneysel enfekte köpeklerde ise asemptomatik ensefalitis, orta şiddette perineuritis ve meningitis gözlemlenmiştir (Pachner ve Steiner, 2007; Straubinger ve diğerleri, 1998).

Resim 17. Beagle ırkı bir köpekte Borreial artritis (Greene, 2012).

Enfekte köpeklerde genel olarak kalp tutulumu yoktur ancak erken dönemde hasta olan bir köpekte miyokarditis ve kardiyak aritmi görülmüştür (Levy ve Duray, 1988). Aynı zamanda Anaplazmozisin de vektörü olan *Ixodidae* türü keneler *Borrrelia burgdorferi*'yi de naklederek endemik bölgelerde koenfeksiyon oluşturabilir (Bowman, 2009; Greig ve Armstrong, 2006). Gecikmiş antikor cevabı ve klinik bulguların hepsinin aynı anda görülmemesine bağlı olarak hastalık tanısının konulması zordur. Hastalığın spesifik bir parametresi yoktur ancak eklem sıvısı ve Beyin Omurilik Sıvısında artmış polimorfnükleer hücre sayısının olması tanının konulmasını kolaylaştırabilir. Renal tutulumlu hastalarda ise prognozun belirlenmesi açısından böbrek parametrelerinin kontrolü önemlidir.

Gecikmiş antikor cevabının şekillenmesi ve klinik bulguların hepsinin bir arada bulunamamasına bağlı olarak hastalığın tanısının konulmasında dikkatli olunması gerekmektedir. *Lyme* şüpheli hastalarda klinik bulguların hastalığa özgü olup olmadığı, *Borrelia burgdorferi* antikorlarının belirlendiği durumlarda aşılamanın varlığı, antibiyotik uygulanıp uygulanmadığı ve hastanın *Ixodide* keneleri ile enfekte alanda bulunup bulunmadığı ile ilişkili sorulara cevap aranmalıdır. Hastalığın laboratuvar bulgularını yansıtan spesifik patognomonik bir parametre bulunmamakla birlikte eklem sıvısı ve serebrospinal sıvıda artan polimorf nükleer hücre sayıları tanının konulmasında yol gösterici olabilir. Renal tutulum gözüken hastalarda ise; idrar analizleri ve serum biyokimyasının değerlendirilmesi hastanın

prognozunun belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Köpeklerde ELİSA, IFAT ve Western Blot (WB) gibi laboratuvar testleri tanı amacıyla kullanılabilmektedir (Hovius ve diğerleri 2000; Nilsson ve Van Rosen 1996; Sheets ve diğerleri 2000, Skotarczak ve diğerleri 2005).

Deneysel enfekte köpeklerde IV yolla *B. burgdorferi* uygulaması sonrasında yaklaşık 2 ay süre ile IgM titresinde artış ve sonrasında ise yaklaşık 8 ay süre ile de IgG titresinin yüksek kaldığı bildirilmiştir (Greene ve diğerleri, 1988); doğal enfekte köpeklerde ise klinik ve subklinik köpeklerde antikor titreleri arasında farklılıklar görülmektedir. Antikor titrelerindeki değişimler de tanının konmasını zorlaştırır (Bosler ve diğerleri, 1988; Johnson ve diğerleri, 1986). Antikor titresinin belirlenmesi amacıyla BOS, idrar ve sinoviyal sıvılar kullanılabilir (Greene,1991). Lyme hastalığının belirlenmesi amacıyla antikor varlığının belirlenmesi için sahada ticari amaçlı hızlı test kitleri kullanılabilmektedir. Tanı amacıyla PZR testleri de kullanılabilmektedir (Salinas-Melendez ve diğerleri, 1995; Skotarczak ve diğerleri; 2005).

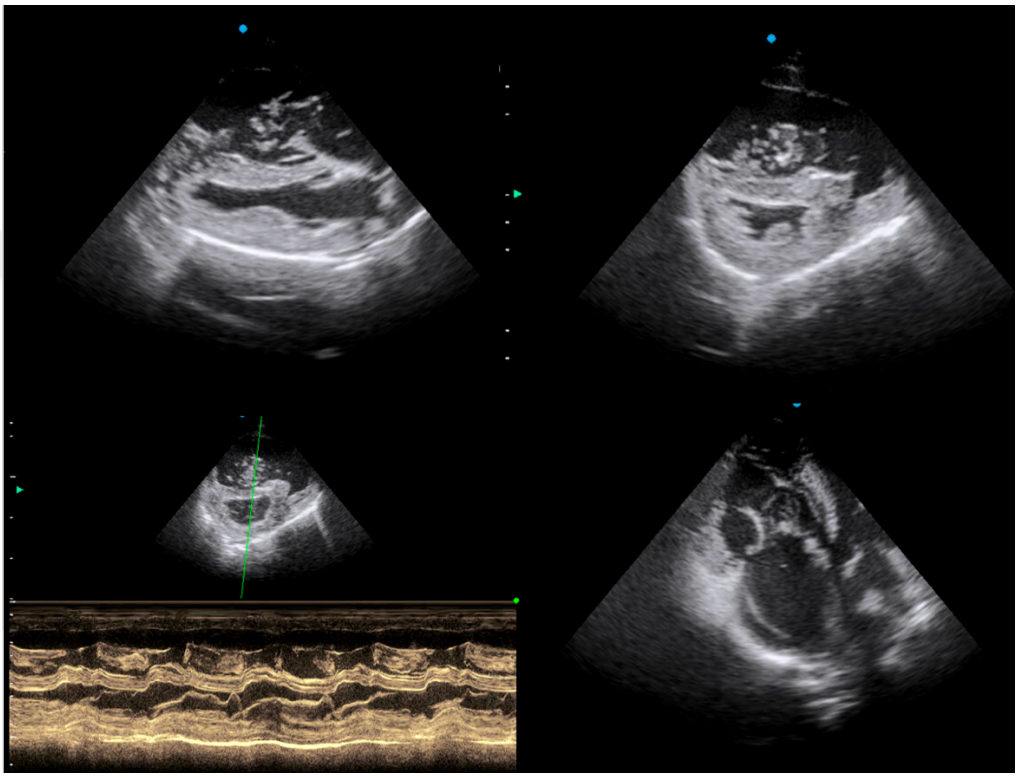
Lyme Borreliozisin en etkili antimikrobiyal sağaltımı için hastalığın olabildiğince erken aşamasında yakalanması önemlidir. Antimikrobiyal sağaltımın 1-3. gününde antikor titresinde azalma, topallık ve diğer klinik belirtilerin gerilediği gözlenmiştir (Straubinger ve diğerleri, 2000). Hastalığın klinik belirtileri ortada yokken sağaltıma başlanması hala tartışmalara neden olmaktadır (Greene ve Straubinger, 2006; Littman, 2003; Littman ve diğerleri, 2006). Sağaltımda ortalama 28-30 günlük Tetrasiklin, Amoksisilin, Azitromisin ve Sefalosporin kürü kullanılabilmektedir. Doksisiklin gibi antibiyotiklerin kullanımı Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfeksiyon durumlarında yararlı olabilmektedir. Nöropatik bozuklukların olduğu durumlarda ise kan-beyin bariyerini geçen Sefalosporin türü antibiyotikler kullanılabilir. (Logigian ve diğerleri, 1999). Klinik belirtiler arasında bulunan topallık ve artritis gibi durumların sağaltımı açısından nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar kullanılabilir ancak gastrointestinal sistemde meydana gelecek değişimlere karşı dikkatli kullanılmalıdır.

Lyme'dan korunma aşamasında 3-4 hafta ara ile 2 doz aşılama ve 6 ay sonra üçüncü bir rapel aşının kullanılması önerilmektedir (Toepfer ve Straubinger, 2007) ancak hastalıktan korunmada en önemli aşamanın endemik alanlarda yaşayan köpeklere yapılması gereken kene mücadelesi olduğu bildirilmektedir (Edelman, 1991).

2.1.6. Dirofilariozis

Kalp kurdu olarak da isimlendirilen *Dirofilaria immitis*, karnivorların kalbinde sağ ventrikül ve pulmoner arterde bulunan filariyel bir parazittir (Gültekin, 2018; Bowman ve Atkins, 2009). *Dirofilaria immitisin* yetişkin parazitleri sağ atriyum ve pulmoner arterlere

tropizm gösterirler. Dirofilaria vücuda sivrisinekler aracılığıyla taşınır. Köpekler doğal konakçı olmalarına karşın kediler ve diğer karnivorlar ile insanlar dirofilariozisten etkilenmektedir. Dirofilariozisi bulunan karnivorlarda egzersiz intolerans, kilo kaybı ve kalp yetmezliği klinik tablosu görülebilir. İlerleyen olgularda ölüm şekillenebilmektedir. Dirofilaria diğer doku ve organlara göç ettiğinde körlük, nöbet geçirme ve topallık görülebilmektedir (Bowman ve Atkins, 2009; Gültekin, 2018; Simón ve diğerleri, 2012).



Resim 18. Dirofilaria immitis ile enfekte bir köpekte kalbin sağ atriyum ve sağ ventrikülünde erişkin kalp kurtları.

Dirofilariozis, parazitin yaşam siklusuna bağlı olarak 6 aylıktan küçük yaştaki köpeklerde görülmez. Radyografik muayenede ileri derece enfestasyonlarda sağ ventriküler dilatasyon, pulmoner arterde genişleme ve kaudal lober arterde değişiklikler gözlemlenir. Sağ ventriküldeki dilatasyona bağlı olarak EKG'de P dalgasında uzama görülür. Yapılan hemogram incelemesinde monositozis, bazofili ve hafif dereceli rejeneratif anemi görülebilir. ELİSA ile mikrofilerlerin teşhisi kesin olarak konabilir (Yarsan, 2018).

Kullanılacak olan tedavi protokolü hastalığın seyri, şiddetine göre değişebilmektedir. Tedavisinde adultisid etkili melarsomin hidroklorid kullanılabilir ancak bu ilaç Türkiye' de bulunmamaktadır. Etkenin gelişmesine bağlı komplikasyonların önüne geçmek adına heparin ya da glukokortikoidler kullanılabilmektedir. Bunlara ek olarak adultisid etkili makrosiklik

lakton türevi ivermektin, selamektin, moksidektin, milbemisin oksim gibi moleküller alternatif tedavi ve aynı zamanda profilaktik amaçla kullanılabilmektedir (Gültekin, 2018; Bowman ve Atkins, 2009).

2.2. Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Konjestif kalp yetmezliği, kalbin fonksiyonlarının azalması ve kan dolaşımının normal olmayan bir şekilde gerçekleşmesi sonucu oluşan bir sendromdur. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak hipernatremi durumu gelişir ve vücutta su tutulumu artar. Kalp yetmezliği sonucunda hem sağ kalp bölümünde hem de sol kalp bölümünde, miyokardiyumlarda, kalp kapakçıklarında dejeneraratif bozukluklar meydana gelebilir (Bilal, 2011).

Kalp debisinde meydana gelen azalmaya bağlı olarak böbreklerde sodyum ve potasyum tutulumu artar ve dolaşım problemleri meydana gelmeye başlar. Kalp debisinin azalması ile sistol anındaki ventriküler basınç ve diyastol sonundaki ventriküler basınçta, pulmonik damarlarda direnç artışı meydana gelir. Bu durumda damarlardaki onkotik basıncın azalıp hidrostatik basıncın artması ile intersitisyel dokulara sıvı gerçekleşerek toraks bölgesinde pleural efüzyonlara, abdomen bölgesinde asitese sebep olabilir. Kalbin sağ atriyum bölümünün basıncı 20 mmHg'nın üzerine çıkmasına bağlı olarak akciğerlerde pulmoner ödem meydana gelebilir (Bilal, 2011).

Kalp hastalıklarının klinik muayenesi esnasında yaş, ırk predispozisyonu ve cinsiyet gibi demografik bilgiler önem arz etmektedir. Örneğin genç hayvanlarda Patent Ductus Arteriosus, Arteriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defektler daha çok görülürken, endokardiyozis ve neoplaziler daha çok yaşın ilerlemesi ile karşımıza çıkar. Irk predispozisyonunda Dilate Kardiyomiyopati en çok Doberman Pincher, Boxer, Dalmaçyalı gibi ırklarda, DMVD en çok Cavalier King Charles Spaniel, Minyatür Poodle, Minyatür Schanauzer gibi ırklarda görülür. Cinsiyet açısından ise Hipertrofik Kardiyomiyopati ve Dilate kardiyomiyopati ise daha çok erkek hayvanlarda görülmektedir (Turgut, 2017).

Kalp hastalıklarında kalpte üfürümler, kalpte ritim bozuklukları, kardiyomegali, juguler ven pulzasyonu, öksürük, solunum güçlüğü, egzersiz intolerans, senkop gibi klinik bulgular görülebilmektedir (Turgut, 2017).

Kalp Hastalıklarının sınıflandırılmasında insanların klinik bulgularına göre hayvanlara uyarlanan New York Kalp Birliği (NYHA) (Turgut, 2017) tarafından fonksiyonel sınıflandırma, Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi'nin (ISACHC) sınıflandırması

ve Amerikan İç Hastalıkları Görüş Birliği'nin (ACVİM) sınıflandırılmaları kullanılmaktadır (Atkins ve diğerleri, 2009; Keene ve diğerleri, 2019.

Amerikan İç Hastalıkları Görüş Birliği'ne göre semptomların şiddeti ile doğru orantılı olarak yapılan sınıflandırma Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Kalp Yetmezliğinin Amerikan İç Hastalıklar Görüş Birliği'ne göre sınıflandırılması (Turgut, 2017).

Dönem	Klinik Belirtiler	Müdahale
A	Dobermanlarda Dilate Kardiyomiyopati, Cavalier King Charles Spaniellerde Dejenere Miksamatöz Mitral Kapak Hastalığı gibi predispozisyon söz konusudur.	DMVD olan köpeklerde kalpte üfürüm değerlendirmesi yapılmalıdır. DCM olan hastalarda ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve holter muayeneleri gerçekleştirilmelidir.
B	Köpeklerde kalp hastalığı asemptomatik olarak seyreder. B1 döneminde köpeklerde kardiyak hacim normal olarak değerlendirilir. B2 döneminde ise atriyumlar ve ventriküllerde dilatasyonlar başlamıştır.	Bu dönemdeki hastalıklarda medikal tedavi uygulanmaz ancak ekokardiyografik muayeneler ile LA/Ao oranının değerlendirilmesi konjektif kalp yetmezliği için önemli bir noktayı oluşturur. B seviye kalp hastalığı bulunan köpeklerin sahiplerine eğitim verilmesi önemli bir noktayı oluşturmaktadır.
C	Köpeklerin ya geçmişte geçirdiği bir kalp hastalığı vardır ya da şu an geçirdiği bir kalp hastalığı vardır. C1 döneminde kalp hastalığı stabildir ve asemptomatiktir. C2 döneminde orta şiddette kalp yetmezliği, C3 döneminde orta-şiddetli kalp yetmezliği söz konusudur.	Bu köpeklerde öksürük meydana gelen ilk klinik belirtidir. Hayvanlarda ilk önce pulmoner ödem meydana gelir. Bu süreçteki köpeklerde kan elektrolit değerleri, Kan üre Nitrojeni (BUN), Kreatinin değrlerinin takibi önem arz etmektedir. Hasta sahiplerine kalp ve solunum ritimlerini değerlendirmesi ve poliüri-polidipsiyi değerlendirmesi önem arz eder.
D	Sağaltıma cevap vermeyen şiddetli kalp yetmezliği söz konusudur.	Kardiyak outputun düşüşüne bağlı olarak hipoksemi ve kardiyojenik şok meydana gelir. Genellikle sağ kalp yetmezliği de meydana gelebilir. Kan elektrolit seviyesinin ve böbrek enzim parametrelerinin değerlendirilmesi önem arz eder.

Kalp yetmezliğinin Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi önerisine göre sınıflandırılması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kalp yetmezliğinin Uluslararası Küçük Hayvan Kalp Sağlığı Konseyi (ISACHC) önerisine göre sınıflandırması (Sulh ve diğerleri, 2016.)

Dönem	**Klinik Belirtiler**
Ia	Asemptomatik olarak seyreder. Radyolojik olarak ve ekokardiyografik olarak aşırı hacim artışı ve basınç yükü artışı görülür. Altta yatan kalp hastalıkları için herhangi bir kompenzasyon bulgusu yoktur.
Ib	Asemptomatik olarak seyreder. Radyografik ve ekokardiyografik olarak basınç yükü artışı ve hacim artışı görülür. Altta yatan kalp hastalığı için kompenzasyon belirtileri vardır.
II	Hasta istirahat halinde iken ve hafif egzersizler sonrasında hafiften orta şiddetliye kadar sağaltım gereken kalp yetmezliği tablosu vardır.
IIIa	Ev koşullarında sağaltım yapılabilen konjestif kalp yetmezliği ve ileri dereceli kalp yetmezliği klinik tablosu vardır.
IIIb	Hospitalizasyon koşullarında sağaltım yapılabilen konjestif kalp yetmezliği ve ileri dereceli kalp yetmezliği klinik tablosu vardır.

2.3. Ekokardiyografik Muayene

Ekokardiyografi, kalbin anatomik yapıları olan aort, sağ ve sol ventriküller ve atriyumların, aurikuler eklentilerin ve tüm kalp kapakçıklarının invaziv olmayan bir yöntem ile görüntülenmesidir. B- mod ve M- mod kalbin sistolü ve diyastolü esnasında kalp dinamiklerinin değerlendirilmesine olanak sağlarken Doppler ekokardiyografi ise kalpten geçen kan akımının görüntülenebilmesi ve hızının hesaplanabilmesi amacıyla yapılmaktadır. Doku Doppler görüntüleme ise miyokardın hareketinin analiz edilmesine olanak sağlar.

Ekokardiyografik muayene ile kalp kapakçıklarında meydana gelen lezyonlar, kalpte meydana gelmiş şantlar, kalpte veya toraks boşluğundaki kitleler, pleural veya perikardiyal efüzyonlar, miyokard hastalıkları ve stenotik lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Bunlara ek olarak kalp odacıklarının boyutlarının değerlendirilmesi, kalp fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar (Boon, 2006).

2.4. Kardiyak Biyobelirteçler

Köpeklerde biyokimyasal olarak meydana gelen değişiklikler, nörohormonal değişiklikler, genetik faktörler ve yangılar kalp dokusunda hasar meydana getirebilmektedir (Braunwald, 2008). Meydana gelen hasarın tespit edilmesinde kullanılacak olan yöntemler hastalığın sağaltım protokollerini belirlemede önemli bir role sahiptir (Tang ve diğerleri, 2007). Kalpte meydana gelen subakut, akut ve kronik hasarların tespit edilmesi ve uygun tedavi seçeneklerinin oluşturulması amacıyla kardiyak biyobelirteçler kullanılabilmektedir (Boswood, 2009).

2.4.1. Kardiyak Troponin I

Beşeri tıpta akut miyokardiyal hasarın değerlendirilmesi, iskemiler ve travmanın teşhis edilmesi ve hastalığın prognozunun belirlenmesi amacıyla Kardiyak Troponin I (cTnI) ve CK-MB kullanılmaktadır (Slack ve diğerleri, 2005).

cTnI kalbin sistol ve diyastol zamanında rol olan önemli bir proteindir. cTnI kalp kasında da bulunmasına rağmen aminoasit asit dizilimleri kalp kasından farklı olduğu için tanı aşamasında çapraz reaksiyona neden olmamaktadır (O'Brein ve diğerleri, 2006).

cTnI fizyolojik olarak aktin filamentine bağlanmış olarak kardiyomiyositlerin sitozülünde düşük seviyede bulunmaktadır. Kalp kası hücrelerinde bir hasar meydana geldiği durumlarda hücrenin dışına salınır ve bu durum kalp kasında hasar meydana geldiğini gösterir (Risniw ve diğerleri, 2004). Karnivorların kardiyak troponinlerinin aminoasit dizilimi insanların troponin aminoasit dizilimine benzerliğinden dolayı beşeri tıpta kullanılan testlerin veteriner tıpta da kullanılabileceği düşünülmektedir (Risniw ve diğerleri, 2004).

İnsanlarda miyokardiyal enfarktüs, kronik kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve belirgin aritmiler gibi durumlarda cTnI seviyelerinin arttığı görülmüştür (Casals ve diğerleri, 2007; Correale ve diğerleri, 2009; Gupta ve diğerleri, 2010; Nagarajan ve diğerleri, 2012).

Son yirmi yılda, miyosit hasarı, şiddetli iskemi, inflamasyon, oksidatif stres ve nörohormonal aktivasyonlar gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu süre zarfında, kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T gibi miyofibril proteinleri, tanıda, risk sınıflandırmasında ve tedavi yorumlanmasında önemli hale gelmiştir (Braunwald, 2008).

Kardiyak troponin I, miyokardiyal nekrozis durumlarında insanlarda en spesifik ve duyarlı belirteç olarak kabul edilir. Bu protein, kalp kaslarının yanı sıra iskelet kaslarında da bulunur ancak, iskelet kaslarında üretilen kardiyak troponinler, kalpte üretilenlerden farklı

olduğu için çapraz reaksiyon göstermezler (Adams ve diğerleri, 1993). İnsanlarda yapılan serolojik testlerin kedi ve köpeklerde başarıyla uyarlanması, bu türlerin yapısal ve genetik benzerliklerinden kaynaklanmaktadır (O´Brien ve diğerleri, 1997; Schober ve diğerleri, 2001).

2.4.2. Kreatin Kinaz- Kas Beyin İzomeri

Çoklu organ yetmezliği yaşayan hastalarla birlikte torakal travmatik yaralanmalarda, kalpte oluşan hasarın tespiti hayati önem taşır ve bu hasara yönelik müdahalelerin ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde kritiktir. Beşeri tıpta, bu soruna çözüm bulmak için birçok önemli madde tespitine odaklanılmıştır. LDH, AST ve Miyoglobin gibi belirteçler kullanılmaktadır, ancak bu belirteçlerin kalp hasarını belirleme yetenekleri sınırlıdır (Adams ve diğerleri, 1996). Bu durum, enfeksiyöz hastalıkların, dolaylı veya doğrudan kalbe etkisi olan hastalıkların tespiti açısından da önemlidir.

Kreatin kinaz, organizmada enerji metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir (Hoffmann ve Solter, 2008). Kalp kaslarında ve iskelet kaslarında enerji deposu olarak görev yapar ve kas kasılmaları sırasında enerji sağlar. Kreatin kinazın aktivitesi kalp kaslarında yoğunlaşır ve iskelet kaslarına göre daha yüksektir (Keller, 1981).

Geçmişte akut miyokardiyal enfarktüs vakalarında, CK-MB biyobelirteç olarak kullanılmıştır (Lang, 1981 ancak yakın zamanda yapılan araştırmalar, CK-MB'nin spesifiklik açısından diğer parametrelere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (Silvermann ve diğerleri, 1974). Beşeri tıpta akut miyokardiyal hasarın belirlenmesinde CK-MB prognostik amaçlarla kullanılmaktadır, ancak veteriner tıbbında etkinliği hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Guan ve diğerleri, 2014).

Kreatin kinaz, organizmada enerji metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir (Hoffmann ve Solter, 2008). Kalp kaslarında ve iskelet kaslarında enerji deposu olarak görev yapar ve kas kasılmaları sırasında enerji sağlar. Kreatin kinazın aktivitesi kalp kaslarında yoğunlaşır ve iskelet kaslarına göre daha yüksektir (Keller, 1981).

Akut miyokardiyal enfarktüs vakalarında erken tanı için geliştirilmiş araçlara ihtiyaç vardır. CK-MM izoformları, hasarın erken aşamalarında plazma düzeylerinde belirgin artışlar gösterir ve bu nedenle miyokardiyal enfarktüs durumlarında erken tanı aracı olarak kullanılabilir ancak bu belirtecin kalp dışı kas hasarlarında da artış göstermesi, spesifikliğini azaltır (Annesley ve diğerleri, 1985; Clarkson ve diğerleri, 1987). Yapılan araştırmalar, beşeri tıpta akut miyokardiyal hasarlarda CK-MB'nin daha spesifik olduğunu göstermiştir (Puleo ve diğerleri, 1990).

2.4.3. Myoglobin

Miyoglobin, 17.800 Dalton gibi düşük moleküler ağırlığa sahip ve iskelet ile kalp kaslarında bol miktarda bulunan proteindir. Bu nedenle, iskelet kası ve kalp kası hasarlarında spesifik bir belirteç olarak değerlendirilir (Adams ve diğerleri, 1993). Miyoglobin, kalp kasında meydana gelen hasar durumunda yeterli böbrek perfüzyonu olduğunda hızla dolaşıma salınır (Wu ve diğerleri, 1996). Böbrek perfüzyon hızının artması, miyoglobin miktarının hızla yükselmesine neden olabilir (Yue ve diğerleri, 2015). Ayrıca, miyoglobin miktarı, miyokardiyal olayların zamanlaması hakkında bilgi sağlayabilir. Koroner damarlarda oluşan tıkanıklık durumlarında, miyoglobin seviyesi 2 saat içinde tespit edilebilirken, 3 ila 15 saat içinde düşük seviyelere gerileyebilir. Bu özellik, koroner damar tıkanıklıklarında spontan bir döngüye ve iskemik kalp kasında miyoglobin salınımına eğilim oluşturur. Bu zamansal döngü, akut vakalarda kalp kasındaki hasarları tanımlamada yardımcı olabilir. Veteriner hekimlikte, bu durumun 30 dakika içinde değerlendirilmesi gerekebilir (Yue ve diğerleri, 2015). Miyoglobinin hızlı klirensi, konsantrasyonun 120 dakika içinde düşmesine neden olabilir. Artmış miyoglobin, dengesiz angina, kalp kası bölgesinde saptanamayan hücre ölümleri veya ağır hastalıklarda iskelet kası hasarlarına işaret edebilir (Hoffman ve Solter, 2008).

2.4.4. NT- proBNP

B tipi-natriüretik peptit (BNP), kalp ventriküllerinde kan hacmi artışına bağlı gerginlik sonucu salgılanan bir hormondur (Mair, 2002). Kardiyak kas hücreleri ve fibroblastlar, BNP ile ilişkili peptitlerin başlıca kaynağını oluşturur ki; peptit sentezi ve salgılanması için temel uyarıcı, kalp duvarı gerilmesidir (Hall, 2004; Magga vd., 1994). BNP, kan dolaşımına salınmadan önce aktif olmayan bir N-terminal fragmenti olarak bulunur ve daha sonra biyolojik olarak aktif BNP hormonuna dönüşür, bir prohormon olarak görev yapar (Van Kimmenade ve Januzzi, 2009).

BNP, natriürez ve diürezi teşvik eder, renin-anjiyotensin-aldosteron ekseni inhibe eder ve damar genişletici olarak işlev görür. B tipi natriüretik peptit, sol ventrikül disfonksiyonunun güçlü bir belirleyicisidir (Mueller ve diğerleri, 2004). BNP'nin inaktif N-terminal parçacığı (NT-proBNP) yarılanma ömrü BNP'ye kıyasla önemli ölçüde daha uzundur ve daha kararlı bir yapıdır (Hall, 2004; Pemberton ve diğerleri, 2000; Van Kimmenade ve Januzzi, 2009). İnsanlarda yapılan bir çalışmada, kardiyak semptomlar başladıktan 3 saat sonra NT-proBNP

değerlerinin arttığı ve 24 ila 36 saatte en yüksek seviyelere ulaştığı belirlenmiştir (Weber ve diğerleri, 2006).

BNP ve NT-proBNP, plazmada eşdeğer miktarda salgılanır ve özellikle konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak veya pulmoner kaynaklı dispne olan hastaların ayırıcı tanısında sıkça kullanılan belirteçlerdir (Maisel ve diğerleri, 2002; Maries ve Manitiu, 2013). NT-proBNP, köpeklerde de kalp hastalığı için bir belirteç olarak yaygın bir şekilde araştırılmış ve dispnenin kardiyak ve kardiyak olmayan nedenlerini ayırt etmede faydalı olduğu belirlenmiştir (Boswood ve diğerleri, 2008).

Boswood ve diğerleri (2008), kalp yetmezliği olan köpeklerde serum NT-proBNP ortalamasını 1700 pmol/l olarak belirlemişlerdir, solunum yolu hastalığına sahip köpeklerde ise ortalamanın 110 pmol/l olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, yüksek NT-proBNP seviyeleri, mitral kapak hastalığı olan köpeklerde konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiş ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kılavuzlarda yer almıştır (Swedberg ve diğerleri, 2005). Bu arada NT-proBNP konsantrasyonunun, sıvı alımındaki farklılıklar, kalp hızı, böbrek fonksiyon bozuklukları, analiz sırasında hastanın fiziksel aktivitesindeki değişiklikler, obezite ve ilerleyen yaşla birlikte salınımında azalma gibi nedenlerle değişebileceği belirtilmiştir (Bayes-Genis ve diğerleri, 2008; Gupta ve Wang, 2015; Kellihan ve diğerleri, 2009; Raymond ve diğerleri, 2003; Zois ve diğerleri, 2014). Natriüretik peptitler, kalp hastalığının teşhisi için tüm kriterleri karşılamasa da teşhis ve prognozda rol oynarlar (Lainscak ve diğerleri, 2009). Ayrıca yapılan bir çalışmada NT-proBNP seviyesinin pulmoner hipertansiyon durumlarında da yüksek konsantrasyonda olduğu bulunmuştur (Kellihan ve diğerleri, 2011). Köpeklerde mitral kapak yetmezliği ve miyokardiyal hipertrofi durumlarında plazma NT-proBNP konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir (Hori ve diğerleri, 2008; Takemura ve diğerleri, 2009). Tedavi sonrası NT-proBNP'de anlamlı bir azalma gösteren hastalarda düşük kardiyovasküler ölüm oranları ve hastaneye yatış oranlarının azaldığı görülmektedir (Zile ve diğerleri, 2016).

Köpeklerde deneysel olarak indüklenen miyokard enfarktüsü sonrası dokuda hasarın erken dönemlerinde NT-proBNP plazma konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Ventriküler NT-proBNP üretimi, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü durumlarında etkilenen bölgede güçlü bir artış gösterir (Hall, 2004; Magga ve diğerleri, 1994). NT-proBNP, asemptomatik akut ve subakut miyokard enfarktüsü tanısında yardımcı bir gösterge olarak kullanılabilir (Hori ve diğerleri, 2012). Köpeklerde parvovirüs enfeksiyonu, Leishmaniozis ve Babesiozis sonucu oluşan miyokardiyal hasarlar ve miyokardit durumunda

NT-proBNP değerlerinde artış olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Lobetti ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2016).

2.4.5. C- Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), tanımlanan ilk akut faz proteinidir (Pepys ve Baltz, 1983). CRP, inflamasyon, enfeksiyon, neoplazi veya doku hasarı gibi durumlarda özellikle IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlere yanıt olarak karaciğerde üretilir ve dolaşıma katılır (Pepys ve Hirschfield, 2003). Karaciğer tarafından CRP'nin salınımı ve üretimi, dolaşımdaki periferik sitokinlerin varlığıyla yukarı yönlü olarak düzenlenir ve bu sitokinlerin mevcudiyeti oldukça hassas bir belirteçtir (Michelsen ve diğerleri, 2012). CRP, çeşitli biyolojik substratları bağlayabilir, kompleman sisteminin aktivasyonuna katılabilir ve fagositik lökositlerin işlevini düzenler. Ayrıca, CRP tümörler üzerinde makrofaj etkisini artırır, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü sentezine katılır ve trombosit aktive edici faktörü bağlama ve bloke etme yeteneğine sahiptir (Alonso-Martinez ve diğerleri, 2002). İnflamasyonu değerlendirmek için en uygun belirteçlerden biridir (Kardys ve diğerleri, 2006). İnflamasyon, kardiyovasküler hastalıkta önemli bir mekanizmadır (De Maat ve Trion, 2004). Serum CRP düzeyleri, kardiyovasküler riski belirlemede tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmıştır (Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2011). Kalp yetmezliği olan hastalarda serum CRP seviyeleri yükseldikçe, fonksiyonel kapasite azalır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşer; ayrıca CRP seviyeleri yüksek olan hastalarda ölüm oranı ve hastaneye tekrar yatış sıklığı artar (Alonso-Martinez ve diğerleri, 2002). Diyastolik yetmezliği olan kalp hastalarında CRP konsantrasyonları yükselir ve hastalık şiddeti ile korele olabilir (Michowitz ve diğerleri, 2008). Köpeklerde, C-reaktif protein sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak artar ve doku hasarının derecesini yakından yansıtır (Cray ve diğerleri, 2009; Caspi ve diğerleri, 1984). CRP'nin normal fizyolojik konsantrasyonu köpeklerde düşüktür, ancak akut inflamasyon veya doku hasarının başlamasıyla hızla artar ve hastalığın seyri sırasında CRP'de ki değişiklikler, altta yatan hastalık aktivitesini yansıtır (Kjelgaard-Hansen ve diğerleri, 2003). Köpeklerde kalp hastalığı dışında, Babesiozis, inflamatuar bağırsak hastalığı, operasyon sonrasında, pankreatit, poliartrit, epilepsi ve hemanjiyosarkom gibi hastalıklarda CRP düzeylerinde artış bildirilmiştir (Jergens ve diğerleri, 2003; Michelsen ve diğerleri, 2012; Nakamura ve diğerleri, 2008; Ulutaş ve diğerleri, 2005). Sağlıklı köpeklerde CRP düzeyi 5 mg/l'den az olarak belirlenmiştir (Caspi ve diğerleri, 1987).

2.5. Protrombotik Durumun Değerlendirilmesi

2.5.1. Protrombin Zamanı

Protrombin Zamanı, kan plazması içerisinde faktör II, V, VII, X ve Fibrinojen konsantrasyonları belirleyen ve ekstrinsik pıhtılaşma yolaklarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir testtir. Test aşamasında, kan plazması üzerine kalsiyum tromboplastin reaktifi eklenmesiyle fibrin oluşum süresi belirlenir (Brooks, 1994; Dodds, 1989; Feldmann, 1992; Gentry ve Cooper, 1979; Hart ve Nolle, 1994). Yoğun bakım hastalarında PT süresinde uzama, erken dönemde K vitamini eksikliği, toksik veya terapötik amaçlı olarak antikoagülanların kullanımı, karaciğerde meydana gelen ciddi hasarlar ve yetmezlikleri, Yaygın Damar içi Pıhtılaşma Bozukluğu (YDPB) ve nadiren Faktör VII'nin eksikliğine bağlı olarak oluşur (Linklater, 2016).

2.5.2. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı

Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı, intrinsik pıhtılaşma yolaklarının değerlendirilmesinde kullanılan ve pıhtılaşma faktörü VIII, IX, XI ve XII'nin meydana gelen değişimlerini izler. Test aşamasında yüzey aktivatörleri ve fosfolipidler yardımıyla faktör XII'nin aktive edilmesi ile gerçekleştirilir (Barthels ve Poliwoda, 1993; Brooks, 1994; Green ve diğerleri, 1981; Green, 1989; Hellstern ve diğerleri, 1989). Yoğun bakım hastalarında APTT süresinde uzama, Hemofili A hastalarında Faktör VIII eksikliği, Hemofili B hastalarında Faktör IX eksikliği, genellikle kedilerde görülen Faktör XII eksikliği ve kanamaya bağlı olarak oluşur (Linklater, 2016).

2.5.3. Fibrinojen

Fibrinojen karaciğer paranşim hücreleri tarafından sentezlenen glikoproteindir (Crisman ve diğerleri, 2008; Dodds, 1989). Fizyolojik koşullarda kan plazmasındaki konsantrasyonu 2-4 g/l'dir. Enfeksiyon, stres ve dokuda meydana gelen hasar durumlarında 24-72. saatler arasında plazma konsantrasyonu artar ve yarılanma ömrü olan 3-4 gün boyunca plazmada kalır (Crisman ve diğerleri, 2008). Kan plazmasındaki konsantrasyonunu ölçmek amacıyla koagulometre aracılığı ile trombin içeren reaktif ile fibrin meydana gelme süresi değerlendirilir (Deniz, 1995; Hart ve Nolte, 1994).

2.5.4. D- Dimer

D- Dimer, fibrinin plazmin tarafından parçalanması ile üretilen yüksek molekül ağırlıklı hem trombin üretimini hem de fibrinoliz aktivasyonunu yansıtan bir son üründür. Pıhtılaşma sisteminin aktive edildiği Akut Venöz Tromboemboli, iskemik kalp hastalıkları gibi durumlarda ortaya çıkar. D-Dimer konsantrasyonu trombüs oluşumunu belirlemede çok hassas olduğundan dolayı şüpheli hastalarda akut venöz tromboembolizmi dışlamak amacıyla kullanılır. D-Dimer seviyesi kanın pıhtılaşmaya başladığını gösteren ve derin ven trombozu (DVT) tanısı için kullanılan iyi bir biyobelirteçtir (Akgul ve Uyarel, 2013; Carrier ve diğerleri, 2010; Verhovsek ve diğerleri, 2008).

Kan serumundaki D-dimer seviyesinde meydana gelen artış yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğunun tanısının konulmasında kullanılabilmektedir (Griffin ve diğerleri, 2003; Nelson ve Anderson, 2003).

YDPB hiperkoagulasyon mekanizmasına bağlı olarak küçük kılcal damarlar içerisinde fibrin oluşmasına neden olmaktadır. Bu hiperkoagulasyon durumunda plateletler, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen tüketimi artar. Oluşan trombusları parçalamak amacıyla fibrinolitik sistem aktif hale gelir. Oluşan fibrinlerin parçalanması sonucunda D-Dimer dolaşıma salınır (Prisco ve diğerleri, 1989).

Tromboz ve inflamasyon, aterogenez sürecinde önemli rol oynamaktadır. Aterosklerotik plaklarda çapraz bağlı olarak bulunan fibrin metabolizmasının artması, plazmada D-Dimer konsantrasyonunun artmasına neden olabilir (Akgul ve Uyarel, 2013; Lowe ve diğerleri, 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları Poliklinikleri ve İzmir ili Veteriner klinik ve polikliniklerine getirilen farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten daha önce kalp hastalığı geçirmemiş, Anaplazmozis, Dirofilariozis, Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Babesiozis ile monoenfekte ve koenfekte köpekler ile sağlıklı köpekler oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubu (n= 18) ekokardiyografik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametre bulgularına göre oluşturuldu. Uygun istatistiksel veri sağlamak amacıyla öncelikle gruplar monoenfekte (n=40) ve koenfekte (n=27) olacak şekilde gruplara ayrıldı. Çalışma süresince monoenfekte grup Anaplazmozis (n=3), Ehrlichiozis (n=14), Leishmaniozis (n=15), Dirofilariozis (n=6) ve Babesiozis (n=2) olacak şekilde alt gruplara ayrıldı. Koenfekte grup ise Anaplazmozis ve Ehrlichiozis koenfekte (n=10), Anaplazmozis ve Leishmaniozis koenfekte (n=3), Ehrlichiozis ve Leishmaniozis koenfekte (n=5), Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Dirofilariozis koenfekte (n=1), Leishmaniozis ve Dirofilariozis koenfekte (n=2), Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis koenfekte (n=5) ve Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis koenfekte (n=1) olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Bu çalışmada tüm köpeklerin eşgal, anamnez bilgileri, fiziksel muayene, ekokardiyografik bulgular ve laboratuvar bulguları kayıt altına alındı (Ek-1) Ayrıca kliniklere getirilen köpeklerden sorumlu kişiden bilgi onam formu alındı (Ek-2). Çalışma kapsamına alınan köpekler ekokardiyografik bulgular, kardiyopulmoner biyobelirteçler ve koagulasyon profilleri yönünden değerlendirildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü

3.2.1.1. Hasta seçimi

Bu çalışmada hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları Polikliniği ve İzmir Cat & Dog Veteriner polikliniğine getirilen farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten daha önce kalp hastalığı geçirmemiş köpekler oluşturdu. Anamnezi alınıp fiziksel muayenesi yapıldıktan sonra hemogram analizi ve biyokimyasal serum analizi yapıldıktan sonra hızlı test kitleri ile vektör kaynaklı hastalığı bulunan köpekler tespit edildi. Seçilmiş vektör kaynaklı hastalığı bulunan mono ve koenfekte köpeklerde kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analizi, koagulasyon profilleri incelendikten sonra her bir hayvanın ekokardiyografik muayenesi yapıldı.

3.2.1.2. Kan örneklerinin toplanması

Hasta ve sağlıklı köpeklerde *Vena cephalica antebrachii* veya *Vena saphena*'dan hemogram analizi için K_2EDTA içeren, kan enzim ve biyokimyasal analizin yapılması için antikoagulant içermeyen, koagülasyon parametreleri değerlendirilmesi için sodyum sitrat ve kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analizleri amacıyla da Lityum heparin içeren tüplere kan örnekleri alındı.

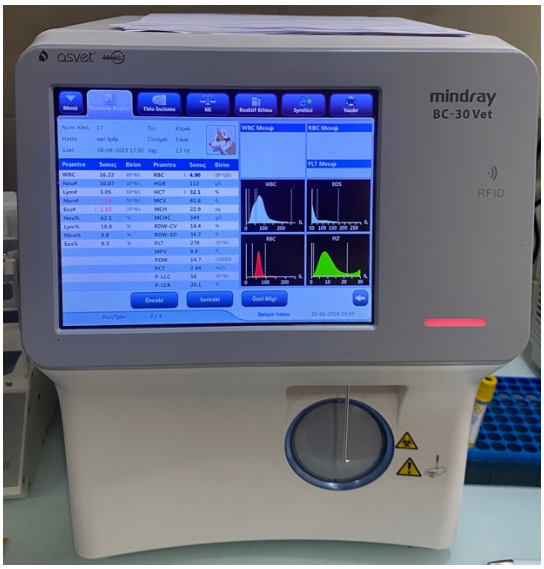
3.2.1.3. Hızlı Test Kitlerinin Kullanılması

Vektör kaynaklı hastalıkların teşhis aşamasında kan serumu, plazma ya da tam kanda *D. immitis* antijeni, *E. canis* antikoru, *L. infantum* antikoru *A*. phagocytophylium / *A. platys* antikorunun kalitatif tespiti için immunokromotografik olarak çalışan Anigen Rapid CaniV-4 (Leishmania) hızlı test kiti ve Vet Expert Caniv-4 (Leishmania) hızlı test kiti kullanıldı. *B. gibsoni* antikorlarının teşhisi amacıyla immunokromotografik olarak çalışan Bioguardslab Babesia spp. Ab testi kullanıldı.

Resim 19. Vektörel kaynaklı hastalıkların teşhisinde kullanılan immunokromotografik hızlı test kitleri

3.2.1.4. Hemogram Analizi

Sağlıklı ve vektörel kaynaklı hastalığı bulunan köpeklerden K_2EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden hematolojik analizler yapılırken Mindray BC-30 (Almanya) kan sayım cihazından yararlanıldı. Hematolojik analizler yapılırken WBC, LYM, NEU, MON, HCT, HGB, MCV, MCHC, MCH, PLT ve PCT gibi kan parametrelerinin ölçümleri gerçekleştirildi.



Resim 20. Alınan kan örneklerinin hemogram analizinin yapıldığı Mindray BC-30 kan sayım cihazı.

3.2.1.5 Kan enzim ve biyokimyasal analiz

Sağlıklı ve vektörel kaynaklı hastalığı bulunan köpeklerden elde edilen serumdan kan biyokimyasal analizleri gerçekleştirildi. Tüm biyokimyasal analizlerde klinik laboratuvarında bulunan kuru sistem kolorimetrik biyokimyasal analiz cihazından (FUJİFİLM,Dri- Chem NX500) yararlanıldı. Hasta ve sağlıklı köpeklerde Total protein (TP), Albümin (ALB), Kan Üre Nitrojeni (BUN), Kreatinin (CRE), Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alkalen Fosfataz (ALP) testleri yapıldı.

Resim 21. Kan enzim ve biyokimyasal analizin yapıldığı Fujifilm NX500V kuru sistem kolorimetrik biyokimyasal analiz cihazı.

3.2.1.6. Ekokardiyografik Muayene

Klinik olarak vektörel kaynaklı hastalık teşhisi konmuş köpeklerde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Hastanesi bünyesinde bulunan Mindray M5 ve İzmir ili Karşıyaka ilçesinde bulunan Cat & Dog Veteriner Polikliniği bünyesinde bulunan Siui Apogee 1000 Neo (Çin) marka doppler ultrasonografi cihazı kullanıldı. Köpeğin 4-6. interkostal aralığı tıraş edildi. Kullanılan ultrason jelinin deriye daha iyi temas etmesi açısından ultrason jel kullanımı öncesinde alkol kullanıldı. Klinik imkanlar dahilinde ekokardiyografiye uygun bir masa kullanılarak tıraşlı bölgenin masanın uygun boşluğuna gelmesi sağlanarak optimal görüntünün sağlanabilmesi için klinik imkanlar dahilinde 3,5-4 mHz'lik konveks prob kullanıldı. Sağ parasternal duruşta B Mod ve M mod kullanılarak uzun eksen, kısa eksen, apikal eksende görüntüler elde edilerek ejeksiyon

fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, diyastol ve sistol anında; interventriküler septum, sol ventrikülün iç çapı, sol ventrikülün dış duvarı ölçüleri alınarak forma kaydedildi.

3.2.1.7. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

3.2.1.7.1. Kanin NT-proBNP Ölçümü

Healvet Kanin NT-proBNP hızlı kantitatif testi, köpek serum veya plazmasındaki NT-proBNP konsantrasyonunun kantitatif tespiti için Healvet FİA 3000 ile kullanılan bir immunofloresan testtir. Bu testte nicel bir antikor sandviç floresan immunoassay tekniği kullanır. Floresan sinyal yoğunluğu Healvet FIA 3000'de işlendikten sonra ve NT-proBNP konsantrasyonu belirlenir. Test prosedüründe belirtilen şekilde her bir hayvandan elde edilen serum örnekleri kullanıldı. Test cihazına hızlı test kitine uygun ID çip yerleştirildi. Serumdan 75 µl örnek pipet yardımıyla çekildi ve buffer solüsyonuna aktarıldı ve nazik bir şekilde karıştırıldı. Elde edilen solüsyondan 75 µl test kitine damlatıldı. Test kiti cihaza yerleştirildi ve 15 dk sonuç için bekletildi. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ana ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı. Test cihazının ölçüm aralığı 5-10000 pmol/l'olarak kabul edildi.

Resim 22. D-Dimer, cTnI, CRP, NT- proBNP testlerinin analizinin yapıldığı Healvet FIA 3000 cihazı.

3.2.1.7.2. Kardiyak Troponin I Ölçümü

Healvet Kanin Kardiyak Troponin I hızlı kantitatif testi, köpek serum veya plazmasındaki cTnI konsantrasyonunun kantitatif tespiti amacıyla Healvet FİA 3000 cihazı ile kullanılan immunofloresan bir testtir. Bu testin gerçekleştirilmesi sırasında cihaz nicel bir

antikor sandviç floresan immunoassay tekniği kullanır. Floresan sinyal yoğunluğu Healvet FIA 3000'de işlenir ve cTnI konsantrasyonu ng/ml olarak ifade edilir.

Bu çalışmada, test prosedürüne göre test serum örnekleri kullanıldı. Test cihazına hızlı test kitine uygun ID çip yerleştirildi. Serumdan 75 µl örnek pipet yardımıyla çekildi ve test kitine aktarıldı. Test kiti cihaza yerleştirildi ve 15 dk sonuç için beklendi. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ana ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı. Test cihazının ölçüm aralığı 0,01-20 ng/ml olarak kabul edildi.

3.2.1.7.3. Miyoglobin Ölçümü

Savant Miyoglobin (MYO) hızlı kantitatif testi, insan serum, tam kan veya plazma örneğinde miyoglobin konsantrasyonunun kantitatif tespiti için Savant-100 ile kullanılan bir floresan immunokromatografik bir testtir. Bu testte sandviç yöntemi reaksiyon prensibini kullanılır.

Test prosedürüne göre 50 µl serum örneği alındı. Test oda sıcaklığına alındı Testlerin ID kartı cihaza okutularak kaydedildi. Test kitine örnek damlatılarak oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Ardından test için Savant-100 analizatörüne yerleştirildi. Cihaz otomatik olarak miyoglobin konsantrasyonunu belirledi ve sonuç yazdırıldı.

3.2.1.7.4. Kreatin Kinaz İzoenzim MB (CK-MB) Ölçümü

Savant Kreatin Kinaz İzoenzim MB hızlı kantitatif testi, insan serum, tam kan veya plazma örneğinde CK- MB konsantrasyonunun kantitatif tespiti için Savant-100 ile kullanılan bir floresan immunokromatografik bir testtir. Bu testte sandviç yöntemi reaksiyon prensibini kullanır.

Test prosedürüne göre 50 µl serum örneği alındı. Test sırasında kullanılacak olan hızlı test kitleri oda sıcaklığına alındı. Testlerin ID kartı cihaza okutularak kaydedildi. Test kitine örnek damlatılarak oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Ardından test için Savant-100 analizatörüne yerleştirildi. Cihaz otomatik olarak CK- MB konsantrasyonunu hesapladı ve sonuç yazdırıldı.

Resim 23. Miyoglobin ve CK-MB analizinin yapıldığı immunofloreans Savant-100 cihazı.

3.2.1.7.5. Kanin C-Reaktif Protein (cCRP) Ölçümü

Healvet Kanin C-reaktif protein hızlı kantitatif testi, köpeklerde tam kan, serum veya plazma örneğinde cCRP konsantrasyonunun kantitatif tespiti için Healvet FİA 3000 ile kullanılan bir floresan immünolojik testidir.

Bu testte nicel bir antikor sandviç floresan immunoassay tekniği kullanılır. Floresan sinyal yoğunluğu Healvet FIA 3000'de işlenir ve cCRP konsantrasyonu mg/l olarak ifade edilir.

Testin gerçekleştirilmesinde test prosedürüne göre kan serum örneği kullanıldı. Test cihazına hızlı test kitine uygun ID çip yerleştirildi. Serumdan 10 µl örnek pipet yardımıyla çekildi ve buffer solüsyonuna aktarıldı ve nazik bir şekilde karıştırıldı. Elde edilen solüsyondan 75 µl test kitine damlatıldı. Test kiti cihaza yerleştirildi ve 3 dk sonuç için beklendi. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ana ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı. Test cihazının ölçüm aralığı 2-250 mg/l olarak kabul edildi.

3.2.1.8. Kogülasyon Profilinin Değerlendirilmesi

3.2.1.8.1. D-Dimer Ölçümü

Healvet D-Dimer hızlı kantitatif testi, kedi ve köpeklerde tam kan veya plazma örneğinde D-Dimer konsantrasyonunun kantitatif tespiti için Healvet FİA 3000 ile kullanılan bir floresan immunokromotografik bir testtir.

Bu test nicel bir antikor sandviç floresan immunoassay tekniği kullanır. Floresan sinyal yoğunluğu Healvet FIA 3000'de işlenir ve D-Dimer konsantrasyonu ng/ml olarak ifade edilir.

Test prosedürüne göre test amacıyla lityum heparinli plazma kullanıldı. Test cihazına hızlı test kitine uygun ID çip yerleştirildi. 10 µl plazma örneği pipet yardımıyla çekildi ve buffer solüsyonuna aktarıldı ve nazik bir şekilde karıştırıldı. Elde edilen solüsyondan 75 µl test kitine damlatıldı. Test kiti cihaza yerleştirildi ve 5 dk sonuç için beklendi. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ana ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı. Test cihazının ölçüm aralığı 50- 1000 ng/ml olarak kabul edildi.

3.2.1.8.2. Protrombin Zamanının (PT) Ölçülmesi

Healvet Protrombin Zamanı reaktif kiti, kedi ve köpeklerde sodyum sitratlı kan Protrombin zamanının tespiti için Healvet HV COA-7000 Koagulasyon Analizatörü (Çin) ile kullanılan kolorimetrik bir testtir.

Test prosedürüne göre içerisne 50 µl Sodyum sitrat eklenen ependorf tüpün içerisine taze alınmış 450 µl venöz kan eklendi ve iyice karıştırıldı. Test cihazına uygun ID çip yerleştirildi. Test cihazının uygun sıcaklığa gelmesi beklendikten sonra 20 µl örnek test kitine damlatıldı. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı.

Resim 24. APTT, PT ve FİB analizinde kullanılan Healvet HV COA-7000 Koagulasyon Analizatörü.

3.2.1.8.3. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanının Ölçülmesi

Healvet Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı reaktif kiti, kedi ve köpeklerde sodyum sitratlı kan örneğinde APTT zamanının tespiti için Healvet HV COA-7000 Koagulasyon Analizatörü (Çin) ile kullanılan kolorimetrik bir testtir.

Test prosedürüne göre içerisne 50 µl Sodyum sitrat eklenen ependorf tüpün içerisine taze alınmış 450 µl venöz kan eklendi ve iyice karıştırıldı. Test cihazına uygun ID çip yerleştirildi. Test cihazının uygun sıcaklığa gelmesi beklendikten sonra 20 µl örnek test kitine damlatıldı. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı.

3.2.1.8.4. Fibrinojen Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Healvet Fibrinojen reaktif kiti, kedi ve köpeklerde sodyum sitratlı kan örneğinde Fibrinojen konsantrasyonunun tespiti için Healvet HV COA-7000 Koagulasyon Analizatörü (Çin) ile kullanılan kolorimetrik bir testtir.

Test prosedürüne göre içerisine 50 µl Sodyum sitrat eklenen ependorf tüpün içerisine taze alınmış 450 µl venöz kan eklendi ve iyice karıştırıldı. Test cihazına uygun ID çip yerleştirildi. Test cihazının uygun sıcaklığa gelmesi beklendikten sonra 20 µl örnek test kitine damlatıldı. Süre sonunda test sonucu otomatik olarak okundu ve sonuç ekranda görüntülendikten sonra yazdırıldı.

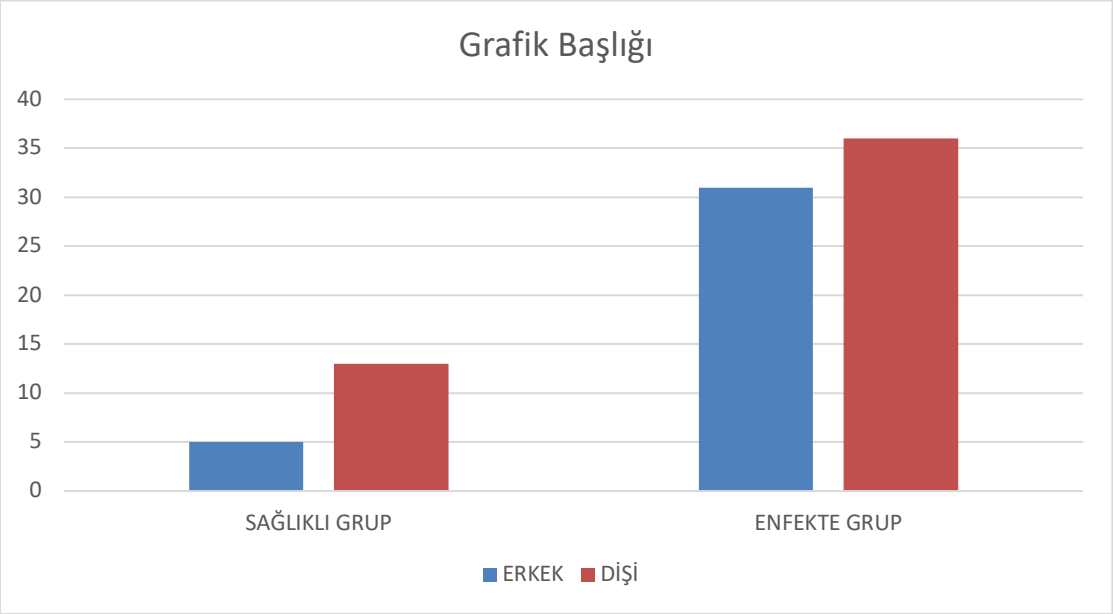
3.2.1.9 İstatistiksel Değerlendirme

Elde ettiğimiz istatistiksel yorumlamalarda tanımlayıcı verilere ulaşıldı. Elde edilen verilerin alışılageldik dağılımı söz konusu olduğunda ANOVA testi, alışılagelmedik dağılımı söz konusu olduğunda ise Kruskal- Wallis ANOVA testleri gerçekleştirildi. İstatistiksel biyobelirteç anlamında ilişkinin irdelenmesinde Pearson korelasyonundan yararlanıldı. İlişkin tüm verilerin SPSS 25.0 (IBM, Amerika) programı dahilinde analizleri gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1.Demografik Bilgiler

Çalışmamız kapsamına farklı ırk, yaş ve cinsiyetten 85 köpek alındı. Bu hayvanlardan18'ini sağlıklı grup, 67'sini enfekte grup olarak oluşturdu. Sağlıklı grupta 13 dişi, 5 erkek köpek yer aldı. Enfekte grupta ise 36 dişi, 31 erkek köpek yer aldı. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde sağlıklı grup ve enfekte gruba ait erkek ve dişi sayısını gösteren sütun grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde sağlıklı grup ve enfekte gruba ait erkek ve dişi sayısını gösteren sütun grafiği.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 40 monoenfekte köpeğin % 70'inde letarji, % 55'inde lenfadenomegali, % 50'sinde ateş, % 37,5'unda kilo kaybı (Resim 34), % 35'inde anoreksi ve deri lezyonları, % 32,5'unda onikogrifozis, % 27,5'unda taşipne, hiperkeratoz ve egzersiz intolerans, % 22,5'unda öksürük, % 20'sinde gözde opasite artışı (Resim 29), % 17,5'unda poliüri, polidipsi ve kulak ucu nekrozu, % 15'inde topallık, %10'unda asites, % 7,5'unda splenomegali, % 5'inde konjunktivitis, periferik ödem, kusma, ishal ve hepatomegali, % 2,5'unda peteşiyel kanama, üveitis ve epistaksis vardı. Koenfekte 27 köpeğin % 74,1'inde

lenfadenomegali,% 66,7'sinde letarji ve anoreksi, % 59,3'ünde kilo kaybı, % 44,4'ünde ateş, %40,7'sinde taşipne, onikogrifozis ve deri lezyonları, % 25,9'unda topallık, % 22,2'sinde poliüri ve polidipsi, % 18,5'unda egzersiz intolerans, % 14,8'inde periferik ödem, peteşiyel kanama, hiperkeratoz (Resim 27), epistaksis ve asites, % 11,1'inde konjunktivitis, gözde opasite.artışı ve kulak ucu nekrozu ve splenomegali % 7,4'ünde kusma, ishal, üveitis ve öksürük ve % 3,7'sinde hepatomegali vardı. Monoenfekte ve koenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Monoenfekte ve koenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular

Parametre	**Monoenfekte**		**Koenfekte**	
Klinik Bulgular	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**
ATEŞ	20 (%50)	20 (%50)	12 (%44,4)	15 (%55,6)
LETARJİ	28 (%70)	12 (%30)	18 (%66,7)	9 (%33,3)
ANOREKSİ	14 (%35)	26 (%65)	18 (%66,7)	9 (%33,3)
TAŞİPNE	11 (27,5)	29 (%62,5)	11 (%40,7)	16 (%59,3)
LENFADENOMEGALİ	22 (%55)	18 (%45)	20 (%74,1)	7 (%25,9)
KONJUNKTİVİTİS	2 (%5)	38 (%95)	3 (%11,1)	24 (%88,9)
GÖZDE OPASİTE ARTIŞI	8 (%20)	32 (%80)	3 (%11,1)	24 (%88,9)
DİSÜRİ	0 (%0)	40 (%100)	0 (%0)	27 (%100)
PERİFERİK ÖDEM	2 (%5)	38 (%95)	4 (%14,8)	23 (%85,2)
KUSMA	2 (%5)	38 (%95)	2 (%7,4)	25 (% 92,6)
İSHAL	2 (%5)	38 (%95)	2 (%7,4)	25 (% 92,6)
PETEŞİYEL KANAMA	1 (%2,5)	39 (%97,5)	4 (%14,8)	23 (%85,2)
ÜVEİTİS	1 (%2,5)	39 (%97,5)	2 (%7,4)	25 (% 92,6)
POLİÜRİ	7 (%17,5)	33 (%82,5)	6 (%22,2)	21 (% 77,8)
POLİDİPSİ	7 (17,5)	33 (%82,5)	6 (%22,2)	21 (%77,8)
HİPERKERATOZ	11 (27,5)	29 (%72,5)	4 (%14,8)	23 (% 85,2)
ONİKOGRİFOZİS	13 (%32,5)	27 (%67,5)	10 (%37)	17 (% 63)
KİLO KAYBI	15 (%37,5)	25 (%67,**5**)	16 (%59,3)	11 (% 40,7)
EPİSTAKSİS	1 (%2,5)	39 (%97,5)	4 (%14,8)	23 (% 85,2)
KULAK UCU NEKROZU	7 (%17,5)	33 (%82,5)	3 (%11,1)	24 (% 88,9)
ASİTES	4 (%10)	36 (%90)	4 (%14,8)	23 (% 85,2)
TOPALLIK	6 (%15)	34 (%85)	7 (%25,9)	20 (% 74,1)
DERİ LEZYONLARI	14 (%35)	26 (%65)	10 (%37)	17 (% 63)
ÖKSÜRÜK	9 (%22,5)	31 (%77,5)	2 (%7,4)	25 (%92,6)
EGZERSİZ İNTOLERANS	11 (%27,5)	29 (%77,5)	5 (%18,5)	22 (%81,5)
SPLENOMEGALİ	3 (%7,5)	37 (%92,5)	3 (%11,1)	24 (%88,9)
HEPATOMEGALİ	2 (5%)	38 (%95)	1 (%3,7)	26 (% 96,3)

Resim 25. *Ehrlichia canis* ile enfekte köpeklerin asites klinik bulgusunda yandan ve üstten görüntü.

Resim 26. Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte köpeklerde epistaksis klimik bulgusu.

Resim 27. Burunda hiperkeratozu bulunan köpeklere ait görüntüler.

Resim 28. KanL'i bulunan köpeklerde çeşitli deri lezyonları.

Resim 29. A) *Ehrlichia canis* B) *Leishmania infantum* C) *Dirofilaira immitis* ile enfekte köpeklerde gözde opasite artışı.

Resim 30. KanL'i bulunan köpeklerde kulak ucu nekrozu.

Resim 31. KanL'li köpeklerde onikogrifozis.

Resim 32. Anaplasmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte köpeklerde peteşiyel kanama.

Resim 33. *Leishmania infantum* ile enfekte bir köpekte üveitis.

Resim 34. Vektör kaynaklı hastalığı bulunan köpeklerde zayıflama klinik bulgusuna ait görüntüler.

Monoenfekte alt grubu içinde yer alan Anaplazmozis, Ehrlichiozis, Dirofilariozis, Babesiozis ve Leishmaniozis olan köpeklerin klinik bulguları Tablo 14'te gösterilmiştir. Anaplazmozis ile enfekte olan 3 köpeğin %100'ünde ateş, letarji, anoreksi ve taşipne, %66,7'sinde lenfadenomegali, ishal, poliüri, polidipsi, öksürük ve egzersiz intolerans vardı, %33,3'ünde kusma, kilo kaybı ve asites klinik bulguları vardı. Ehrlichiozis ile enfekte 14 köpeğin %85,7'sinde letarji, %78,6'sinde ateş, %64,3'ünde lenfadenomegali, %42,9'unda taşipne, % 35,7'sinde anoreksi ve kilo kaybı, % 21,4'ünde öksürük, % 14,3'ünde poliüri, polidipsi, asites, deri lezyonları, egzersiz intolerans ve splenomegali, % 7,1'inde gözde opasite artışı, periferik ödem, hiperkeratoz, topallık ve hepatomegali vardı. Leishmaniozis ile enfekte 15 köpeğin % 86,7'sinde onikogrifozis (Resim 31), % 73,3'ünde lenfadenomegali ve deri lezyonları (Resim 28), % 66,7'sinde hiperkeratoz, % 60'ında kilo kaybı, % 46,7'sinde kulak ucu nekrozu (Resim 30), % 40'ında gözde opasite artışı, % 33,3'ünde letarji, anoreksi ve topallık, % 20'sinde ateş, poliüri ve polidipsi, % 13,3'ünde taşipne ve konjunktivitis, % 6,7'sinde periferik ödem, peteşiyel kanama, üveitis (Resim 33), epistaksis, asites (Resim 25), öksürük ve egzersiz intolerans vardı. Dirofilariyozis ile enfekte 6 köpeğin %100'ünde letarji ve egzersiz intolerans, %50'sinde öksürük, % 16,7 sinde ateş, anoreksi, gözde opasite artışı, deri lezyonları, splenomegali ve hepatomegali vardı. Babesiozis ile enfekte 2 köpeğin %100'ünde ateş ve letarji vardı.

Konfekte grupta yer alan Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Dirofilariozis ile koenfekte, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte, Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte gruba ait klinik bulgular Tablo 15'te gösterilmiştir. Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte 10 köpeğin % 80'inde anoreksi, % 70'inde letarji ve lenfadenomegali, % 60'ında ateş ve taşipne, % 50'sinde kilo kaybı, %20'sinde peteşiyel kanama (Resim 32), epistaksis (Resim 26) ve deri lezyonları, % 10'unda konjunktivitis, gözde opasite artışı, periferik ödem, kusma, ishal, poliüri, polidipsi, asites, topallık ve splenomegali vardı. Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile koenfekte 3 köpeğin %66,7'sinde lenfadenomegali ve topallık, %33,3'ünde ateş, letarji, hiperkeratoz, onikogrifozis, kilo kaybı, deri lezyonları ve egzersiz intolerans vardı. Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte 5 köpeğin %60'ında lenfadenomegali, onikogrifozis, kilo kaybı ve deri lezyonları, %40'ında letarji, anoreksi, gözde opasite artışı, poliüri ve polidipsi, % 20'sinde ateş, taşipne, konjunktivitis, peteşiyel kanama, epistaksis, kulak ucu nekrozu, asites, topallık, egzersiz intolerans ve splenomegali vardı.

Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Dirofilariozis ile koenfekte 1 köpeğin %100'ünde kilo kaybı, letarji, anoreksi ve egzersiz intolerans vardı. Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte 2 köpeğin %100'ünde lenfadenomegali, kilo kaybı, egzersiz intolerans ve öksürük, %50'sinde onikogrifozis, deri lezyonları, letarji, anoreksi, poliüri, polidipsi, asites, splenomegali, periferik ödem, üveitis, hiperkeratoz ve hepatomegali vardı. Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte 5 köpeğin %100'ünde letarji, anoreksi ve lenfadenomegali, %80'inde ateş, taşipne ve onikogrifozis, %60'ında kilo kaybı ve topallık, % 40'ında periferik ödem, poliüri, polidipsi, kulak ucu nekrozu ve deri lezyonları, % 20'sinde konjunktivitis, kusma, ishal, peteşiyel kanama, üveitis, hiperkeratoz ve epistaksis vardı. Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte 1 köpeğin %100'ünde letarji, anoreksi, lenfadenomegali, hiperkeratoz, onikogrifozis, kilo kaybı, asites ve deri lezyonları vardı.

Tablo 14. Monoenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular.

Parametre	ANA		EHR		LEİSH		HW		BABESİA	
Klinik Bulgular	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**
ATEŞ	3 (%100)	0 (%0)	11 (%78.6)	3 (%21.4)	3 (%20)	12 (%80)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	2 (%100)	0 (%0)
LETARJİ	3 (%100)	0 (%0)	12 (%85.7)	2 (%14.3)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)
ANOREKSİ	3 (%100)	0 (%0)	5 (%35.7)	9 (%64.3)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	0 (%0)	2 (%100)
TAŞİPNE	3 (%100)	0 (%0)	6 (%42.9)	3 (%21.4)	2 (%13.3)	13 (%86.7)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
LENFADENOMEGALİ	2 (%66.7)	1 (%33.3)	9 (%64.3)	5 (%35.7)	11 (%73.3)	4 (%26.7)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
KONJUNKTİVİTİS	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	2 (%13.3)	13 (%86.7)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
GÖZDE OPASİTE ARTIŞI	0 (%0)	3 (%100)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	6 (%40)	9 (%60)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	0 (%0)	2 (%100)
DİSÜRİ	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	0 (%0)	15 (%100)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
PERİFERİK ÖDEM	0 (%0)	3 (%100)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
KUSMA	1 (%33.3)	2 (%66.7)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	0 (%0)	15 (%100)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
İSHAL	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0 (%0)	14 (%100)	0 (%0)	15 (%100)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
PETEŞİYEL KANAMA	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
ÜVEİTİS	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
POLİÜRİ	2 (%66.7)	1 (%33.3)	2 (%14.3)	12(%85.7)	3 (%20)	12 (%80)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
POLİDİPSİ	2 (%66.7)	1 (%33.3)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	3 (%20)	12 (%80)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
HİPERKERATOZ	0 (%0)	3 (%100)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	10 (%66.7)	5 (%33.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
ONİKOGRİFOZİS	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	13 (%86.7)	2 (%13.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
KİLO KAYBI	1 (%33.3)	2 (%66.7)	5 (%35.7)	9 (%64.3)	9 (%60)	6 (%40)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
EPİSTAKSİS	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
KULAK UCU NEKROZU	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	14 (%100)	7 (%46.7)	8 (%53.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
ASİTES	1 (%33.3)	2 (%66.7)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
TOPALLIK	0 (%0)	3 (%100)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
DERİ LEZYONLARI	0 (%0)	3 (%100)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	11 (%73.3)	4 (%26.7)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	0 (%0)	2 (%100)
ÖKSÜRÜK	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3 (%21.4)	11 (%78.6)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	3 (%50)	3 (%50)	0 (%0)	2 (%100)
EGZERSİZ İNTOLERANS	2 (%66.7)	1 (%33.3)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	1 (%6.7)	14 (%93.3)	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)
SPLENOMEGALİ	0 (%0)	3 (%100)	2 (%14.3)	12 (%85.7)	0 (%0)	15 (%100)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	0 (%0)	2 (%100)
HEPATOMEGALİ	0 (%0)	3 (%100)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	0 (%0)	15 (%100)	1 (%16.7)	5 (%83.3)	0 (%0)	2 (%100)

Tablo 15. Koenfekte grupta yer alan köpeklere ait klinik bulgular.

Klinik Bulgular	ANA+EHR		ANA+ LEİSH		EHR+ LEİSH		ANA+EHR+HW		LEİSH+HW		ANA+LEİSH+EHR		EHR+LEİSH+HW	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
ATEŞ	6 (% 60)	4 (% 40)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	4 (% 80)	1 (% 20)	0 (% 0)	1 (% 100)
LETARJİ	7 (% 70)	3 (% 30)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	2 (% 40)	3 (% 60)	1 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 50)	1 (% 50)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)
ANOREKSİ	8 (% 80)	2 (% 20)	0 (% 0)	3 (% 100)	2 (% 40)	3 (% 60)	1 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 50)	1 (% 50)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)
TAŞİPNE	5 (%50)	4 (% 40)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	4 (% 80)	1 (% 20)	0 (% 0)	1 (% 100)
LENFADENOMEGALİ	7 (% 70)	3 (% 30)	2 (% 66.7)	1 (% 33.3)	3 (% 60)	2 (% 40)	0 (% 0)	1 (% 100)	2 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)
KONJUNKTİVİTİS	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)
GÖZDE OPASİTE ARTIŞI	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)
DİSÜRİ	0 (% 0)	10 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)
PERİFERİK ÖDEM	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)
KUSMA	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)
İSHAL	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)
PETEŞİYEL KANAMA	2 (% 20)	8 (% 80)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)
ÜVEİTİS	0 (% 0)	10 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)

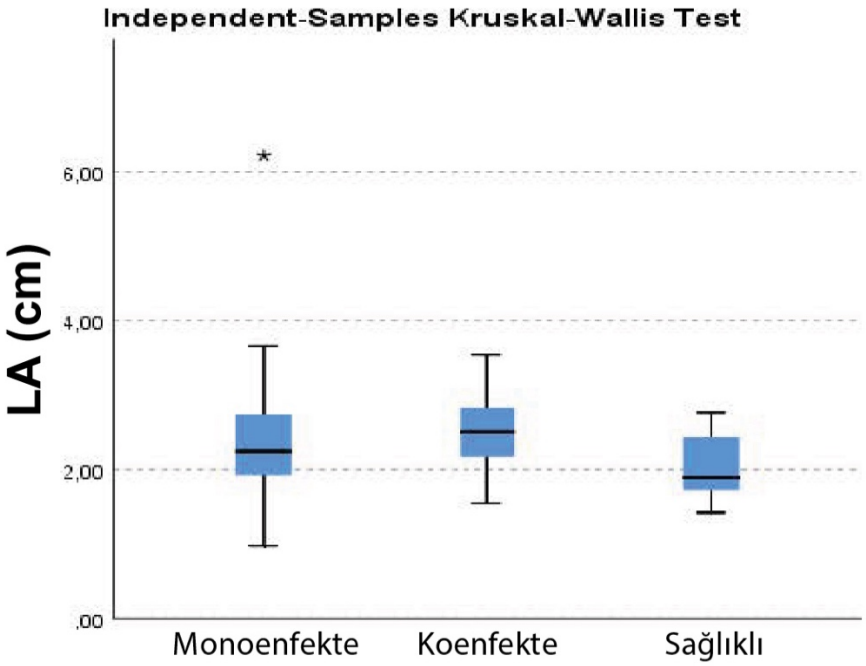
POLİÜRİ	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)
POLİDİPSİ	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)
HİPERKERATOZ	0 (% 0)	10 (% 100)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	1 (% 20)	4 (% 80)	1 (% 100)	0 (% 0)
ONİKOGRİFOZİS	0 (% 0)	10 (% 100)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	3 (% 60)	2 (% 40)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	4 (% 80)	1 (% 20)	1 (% 100)	0 (% 0)
KİLO KAYBI	5 (% 50)	5 (% 50)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	3 (% 60)	2 (% 40)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 60)	2 (% 40)	1 (% 100)	0 (% 0)
EPİSTAKSİS	2 (% 20)	8 (% 80)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)
KULAK UCU NEKROZU	0 (% 0)	10 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	2 (% 40)	3 (% 60)	0 (% 0)	1 (% 100)
ASİTES	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	0 (% 0)	5 (% 100)	1 (% 100)	0 (% 0)
TOPALLIK	1 (% 10)	9 (% 90)	2 (% 66.7)	1 (% 33.3)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	3 (% 60)	2 (% 40)	0 (% 0)	1 (% 100)
DERİ LEZYONLARI	2 (% 20)	8 (% 80)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	3 (% 60)	2 (% 40)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	2 (% 40)	3 (% 60)	1 (% 100)	0 (% 0)
ÖKSÜRÜK	0 (% 0)	10 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	2 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)
EGZERSİZ İNTOLERANS	0 (% 0)	10 (% 100)	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	1 (% 20)	4 (% 80)	1 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)
SPLENOMEGALİ	1 (% 10)	9 (% 90)	0 (% 0)	3 (% 6100)	1 (% 20)	4 (% 80)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)
HEPATOMEGALİ	0 (% 0)	10 (% 100)	0 (% 0)	3 (% 100)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	1 (% 50)	1 (% 50)	0 (% 0)	5 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)

4.3. Ekokardiyografik Muayene Bulguları

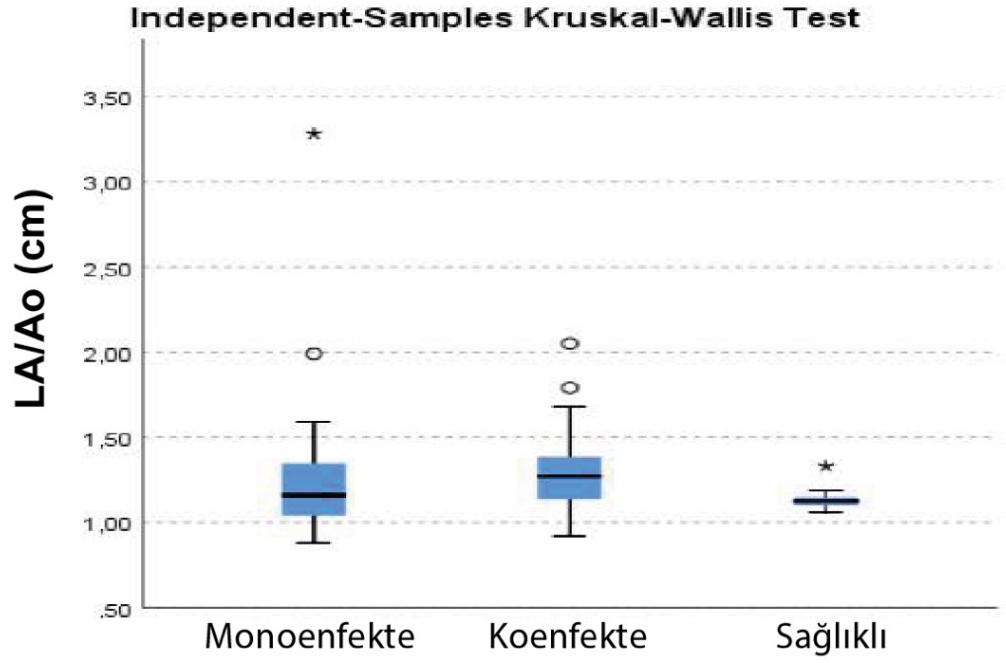
Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen ekokardiyografik muayene bulguları Tablo 16'da verilmiştir. Monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile ekokardiyografik muayene bulgularının karşılaştırılmasında LA, LA/Ao, SV ve FS değerlerinde anlamlı değişimlerin bulunduğu belirlendi. LA boyutunun, LA/Ao oranının, SV hacminin ve FS yüzdesinin monoenfekte ve koenfekte grubundaki köpeklerin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla anlamlı olarak arttığı belirlendi (Resim 35).

Tablo 16. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen ekokardiyografik muayene bulguları.

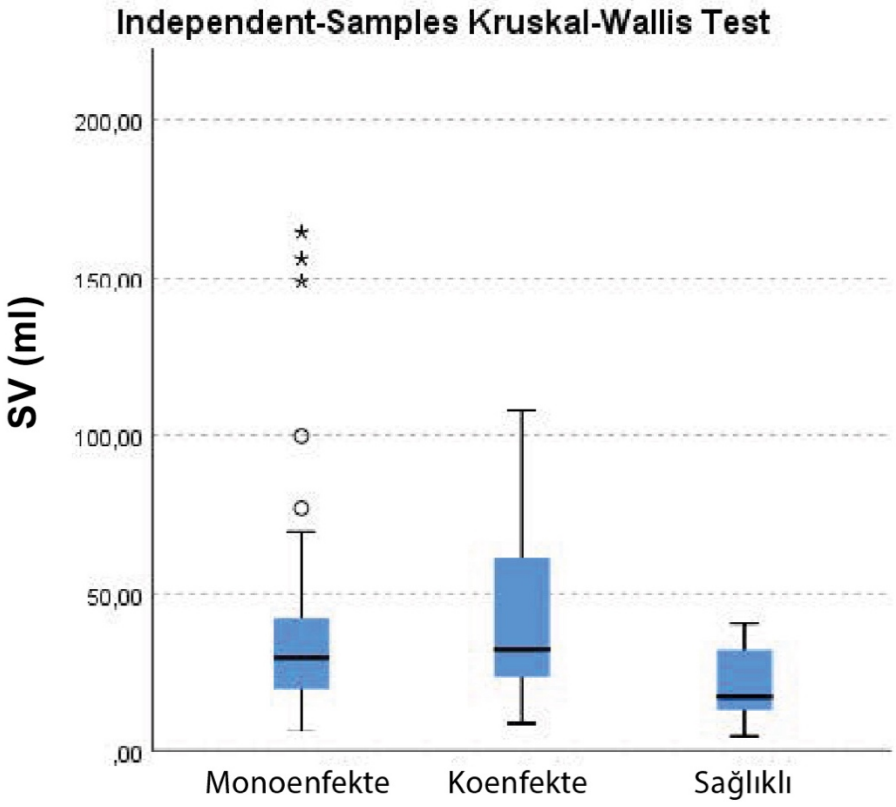
Parametre	MONOENFEKTE	KOENFEKTE	SAĞLIKLI	P DEĞERİ
LA (cm)	2.4 ± 0.9[a]	2.5 ± 0.5[a]	2.1 ± 0.4 [b]	0,017
AO (cm)	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.4	1.8 ± 0.4	0,541
LA/Ao	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3[a]	1.1 ± 0.1 [b]	0,035
IVSd (cm)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0,926
LVPWd (cm)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0,226
LVIDs (cm)	2.2 ± 0.8	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.5	0,230
EDV (ml)	59.7 ± 54.9	55.2 ± 34.9	32.4 ± 18.1	0,057
SV (ml)	41.2 ± 38.4[a]	42.1 ± 27.5[a]	21.3 ± 11.9 [b]	0,018
FS (%)	39.8 ± 9.5	43.8 ± 8.7[a]	35.2 ± 5.7 [b]	0,011
LVIDd (cm)	3.5 ± 1.2	3.4 ± 1.0	2.8 ± 0.7	0,053
IVSs (cm)	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0,385
LVPWs (cm)	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0,286
ESV (ml)	18.7 ± 18.6	13.1 ± 9.2	11.2 ± 6.6	0,421
EF (%)	68.9 ± 11.8	73.3 ± 11.6	66.0 ± 7.8	0,092
[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)				



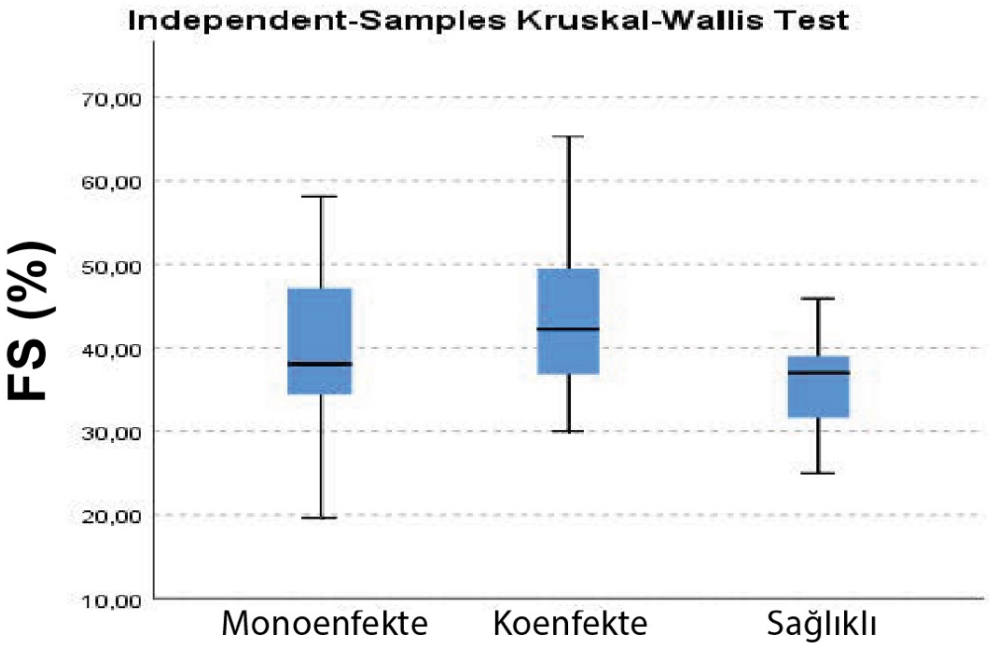
Şekil 3. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta LA değeri.



Şekil 4. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta LA/Ao oranı.

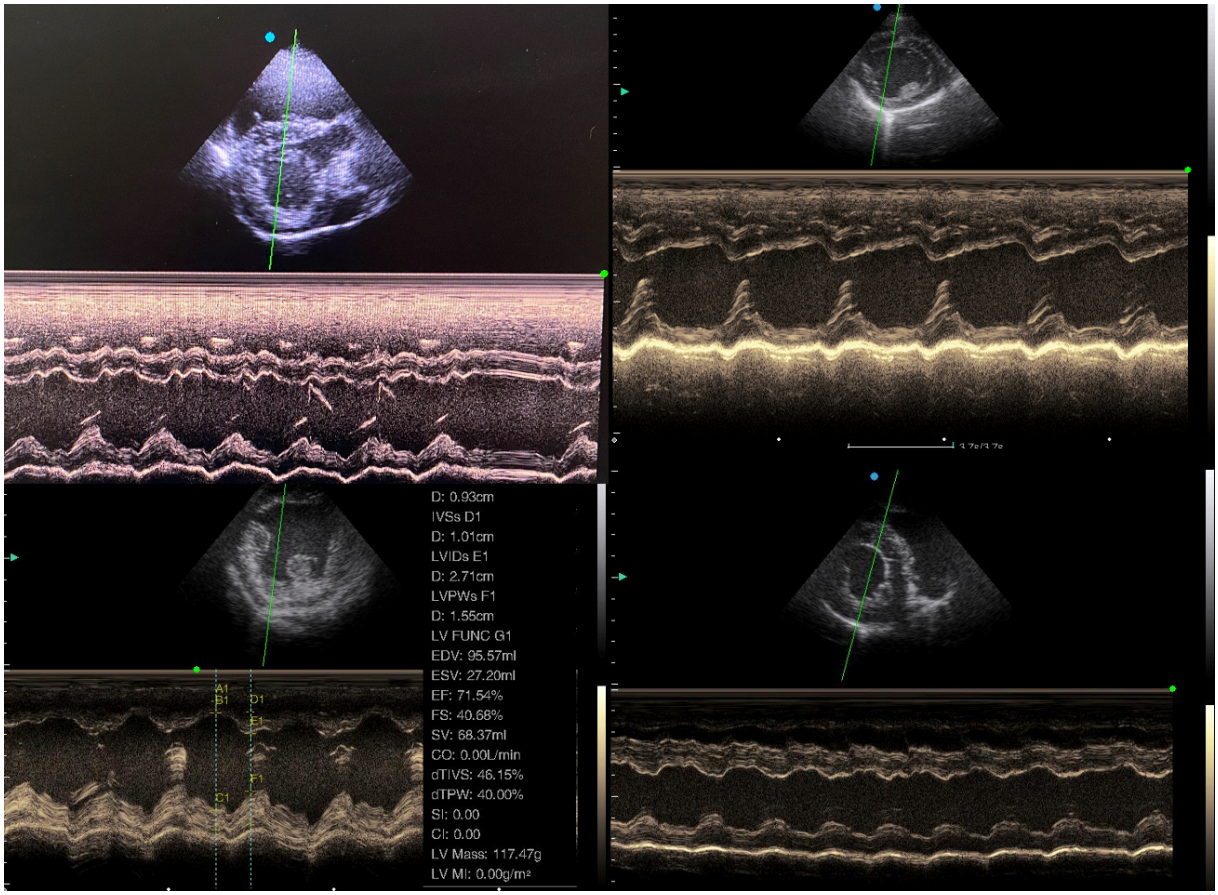


Şekil 5. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta SV değeri.



Şekil 6. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta FS değeri.

Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo17'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre sadece LA/Ao (Resim 36) oranında Dirofilariozis monoenfekte köpeklerin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla anlamlı şekilde artış olduğu belirlenmiştir.



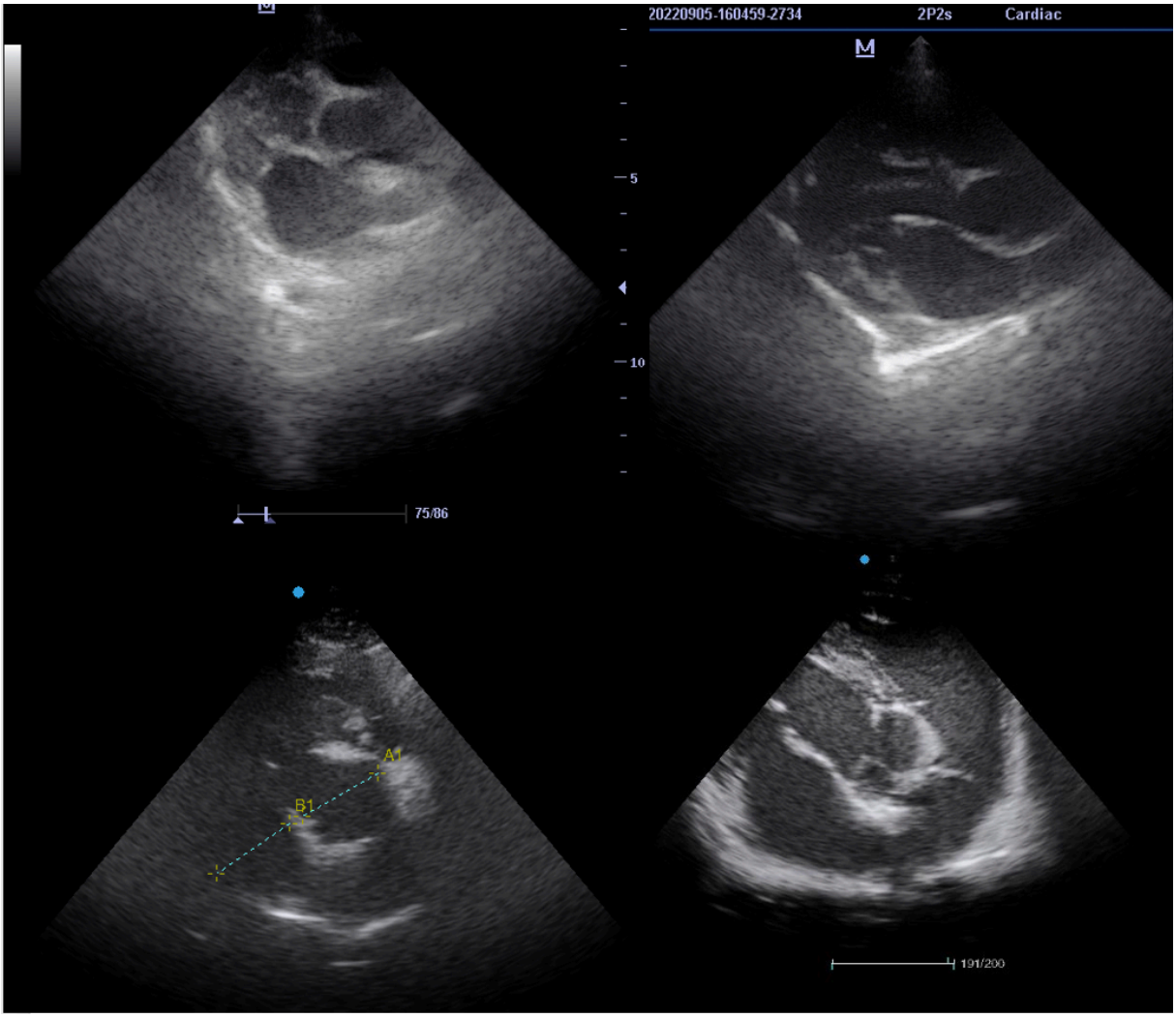
Resim 35. Ekokardiyografik muayene sırasında elde edilen ölçümlere örnekler

Tablo 17. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları

Parametre	Anaplazma	Ehrlichia	Leishmania	Dirofilaria	Babesia	Sağlıklı
LA (cm)	2.2 ± 0.1	2.2 ± 1.3	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.5	2.1 ± 0.0	2.1 ± 0.4
Ao (cm)	2.0 ± 0.4	1.7 ± 0.6	2.2 ± 0.5	1.9 ± 0.5	2.2 ± 0.0	1.8 ± 0.4
LA/Ao	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1[a]	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.1 [b]
IVSd (cm)	1.5 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.0	0.9 ± 0.2
LVPWd (cm)	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.0	0.7 ± 0.2
LVIDs (cm)	3.4 ± 1.8	1.9 ± 0.6	2.3 ± 0.7	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.2	1.8 ± 0.5
EDV (ml)	176.5±120.3	36.1 ± 30.9	61.7 ± 40.7	49.9 ± 23.1	64.7 ± 32.8	32.4 ± 18.1
SV (ml)	118.1 ± 73.4	25.6 ± 23.9	42.4 ± 33.6	33.8 ± 15.0	48.4 ± 29.8	21.3 ± 11.9
FS (%)	41.3 ± 14.5	40.1 ± 11.6	40.0 ± 9.2	37.7 ± 2.7	41.3 ± 8.7	35.2 ± 5.7
LVIDd (cm)	5.4 ± 2.0	2.9 ± 0.9	3.6 ± 1.0	3.4 ± 0.7	3.8 ± 0.8	2.8 ± 0.7
IVSs (cm)	1.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.3
LVPWs (cm)	1.7 ± 0.7	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.2
ESV (ml)	58.4 ± 46.9	11.0 ± 9.5	19.3 ± 12.0	16.1 ± 8.2	16.3 ± 3.0	11.2 ± 6.6
EF (%)	73.0 ± 13.5	66.6 ± 14.4	68.8 ± 11.3	71.4 ± 7.2	72.4 ± 9.3	66.0± 7.8

[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)

Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo 18'de gösterilmiştir. LA/Ao oranı Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte ve Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte grubundaki köpeklerde sağlıklı kontrol grubu köpeklere kıyasla anlamlı derecede arttığı görülmüştür.

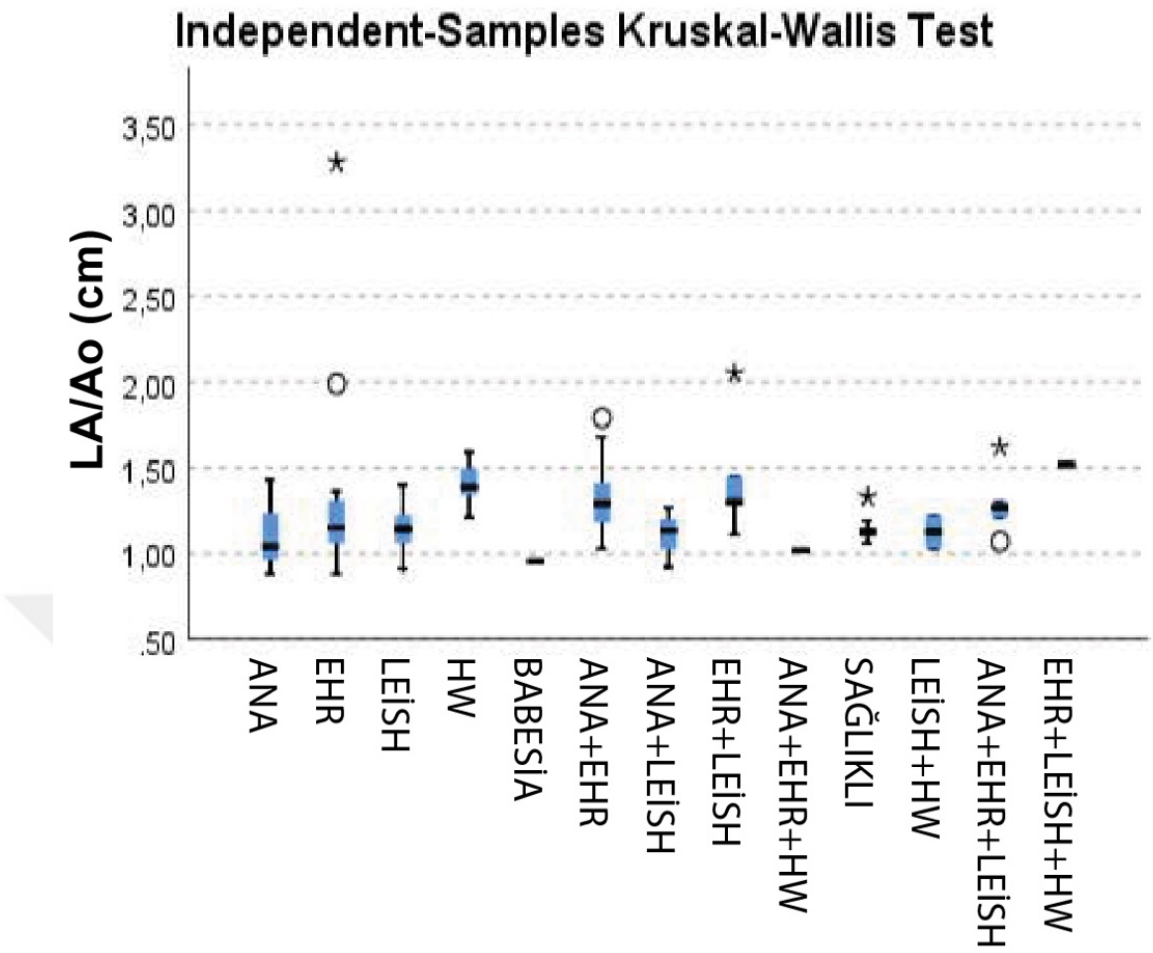


Resim 36. Ekokardiyografik muayene esnasında alınan LA/Ao oranını gösteren görüntüler

Tablo 18. Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların ekokardiyografik muayene bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları.

Parametre	ANA+ EHR	ANA + LEİSH	EHR + LEİSH	ANA + EHR + HW	LEİSH + HW	ANA+ EHR + LEİSH	EHR + LEİSH + HW	Sağlıklı
LA (cm)	2.4 ± 0.6	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2,51	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.3	3,3	2.1 ± 0.4
Ao (cm)	1.8 ± 0.5	2.4 ± 0.5	1.7 ± 0.2	2,46	2.4 ± 0.5	2.0 ± 0.4	2,17	1.8 ± 0.4
LA/Ao	1.3 ± 0.2[a]	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.4[a]	1,02	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1,52	1.1 ± 0.1 [b]
IVSd (cm)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1	1.3 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0,84	0.9 ± 0.2
LVPWd (cm)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3	1,39	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0,93	0.7 ± 0.2
LVIDs (cm)	2.0 ± 0.5	1.8 ± 0.8	2.0 ± 0.7	1,45	1.9 ± 0.8	1.8 ± 0.3	2,71	1.8 ± 0.5
EDV (ml)	54.7 ± 36.6	54.2 ± 35.7	65.7 ± 49.4	26,98	41.2 ± 38.1	49.2 ± 24.3	95,57	32.4 ± 18.1
SV (ml)	41.1 ± 30.2	42.2 ± 24.2	50.8 ± 38.1	23,95	26.5 ± 24.4	39.7 ± 21.9	68,37	21.3 ± 11.9
FS (%)	41.9 ± 9.4	51.0 ± 12.5	43.1 ± 6.1	51,79	35.3 ± 2.8	46.2 ± 7.9	40,68	35.2 ± 5.7
LVIDd (cm)	3.4 ± 1.0	3.0 ± 1.4	3.7 ± 1.2	3,01	3.0 ± 1.3	3.4 ± 0.6	4,57	2.8 ± 0.7
IVSs (cm)	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1,23	1.6 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1,01	1.3 ± 0.3
LVPWs (cm)	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.3	1,55	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1,55	1.2 ± 0.2
ESV (ml)	13.7 ± 8.9	12.0 ± 11.6	14.8 ± 12.3	3,02	14.7 ± 13.8	9.5 ± 3.4	27,2	11.2 ± 6.6
EF (%)	69.8 ± 13.3	81.6 ± 10.6	76.8 ± 7.6	88,79	63.7 ± 1.7	73.1 ± 12.9	71,54	66.0 ± 7.8

[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)



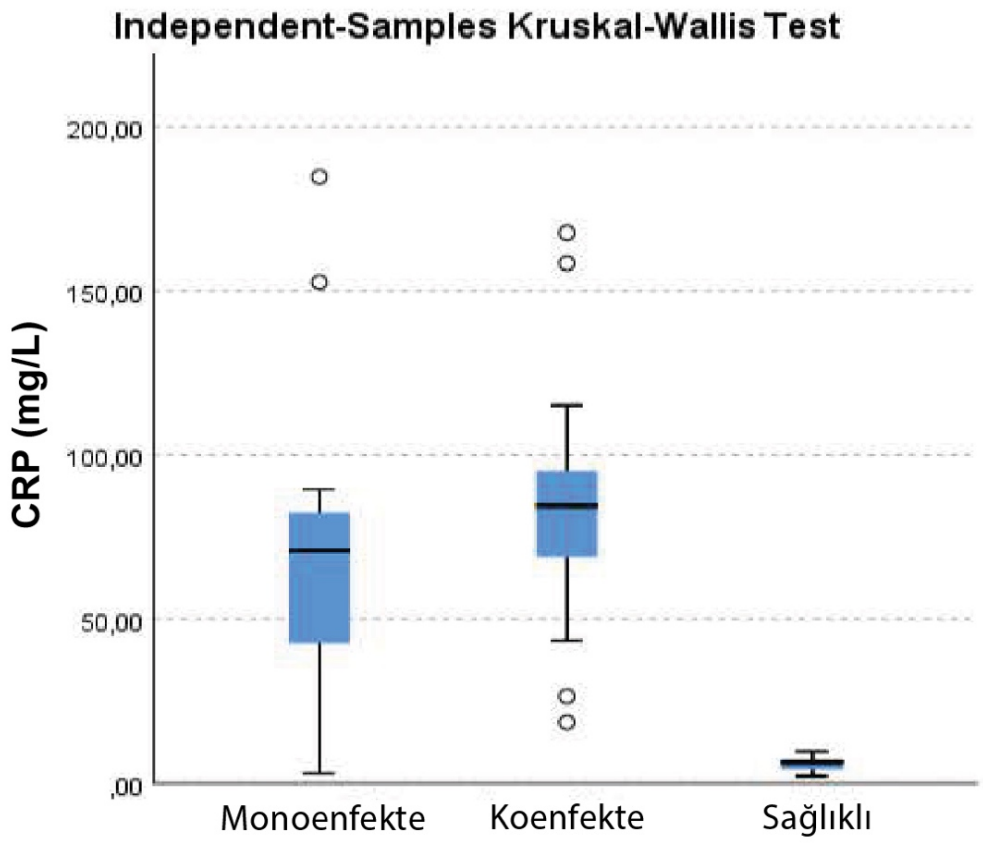
Şekil 7. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında LA/Ao oranı.

4.4. Kardiyopulmoner Biyobelirteçlerin Analiz Bulguları

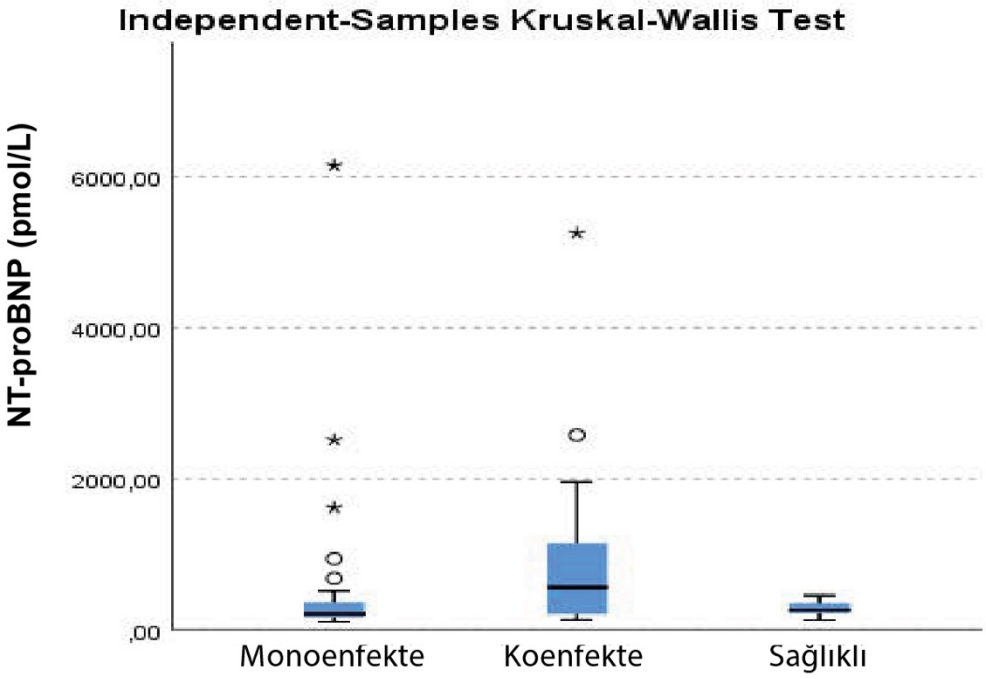
Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulguları Tablo 19'da verilmiştir. Monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularının karşılaştırılmasında CRP, NT-proBNP ve CK-MB değerlerinde anlamlı değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. CRP değerinde hem monoenfekte hem koenfekte hem de sağlıklı grupta birbirinden farklı istatistiksel açıdan anlamlı ve enfekte köpeklerde belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir. NT-proBNP değerinde monoenfekte ve koenfekte köpeklerde istatistiksel açıdan fark bulunduğu belirlenmiştir. CK-MB değerinde monoenfekte ve koenfekte köpekler ile sağlıklı kontrol grubundaki köpekler arasında belirgin bir artış olduğu istatistiksel olarak belirlenmiştir.

Tablo 19. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulguları.

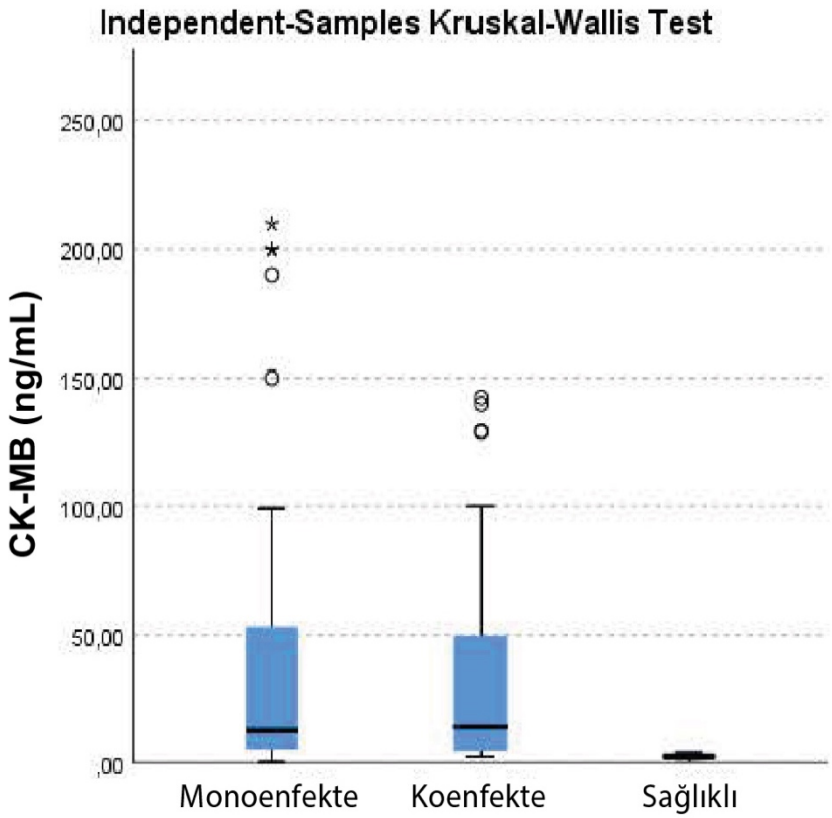
	MONOENFEKTE	KOENFEKTE	SAĞLIKLI	P DEĞERİ
CRP (mg/l)	64.9 ± 37.2[a]	84.3 ± 34.8[b]	6.0 ± 2.0 [c]	0,000
cTnI (ng/ml)	0.3 ± 0.8	0.3 ± 0.7	0.0 ± 0.0	0,476
NT-proBNP (pmol/l)	496.4 ± 1018.0[a]	912.6± 1092.8[b]	278.2 ± 98.5	0,012
CK-MB (ng/ml)	44.3 ± 61.0[a]	39.2 ± 47.3[a]	2.5 ± 0.9 [b]	0,004
MYOG (ng/ml)	6.0 ± 2.2	6.4 ± 3.3	5.0 ± 0.0	0,090
[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)				



Şekil 8. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta CRP değeri.



Şekil 9. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta NT-proBNP değeri.



Şekil 10. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta CK-MB değeri.

Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo 20'de gösterilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularına göre CRP seviyesi, CK-MB seviyesi Babesiozis monoenfekte grup hariç tüm monoenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir.

Tablo 20. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları

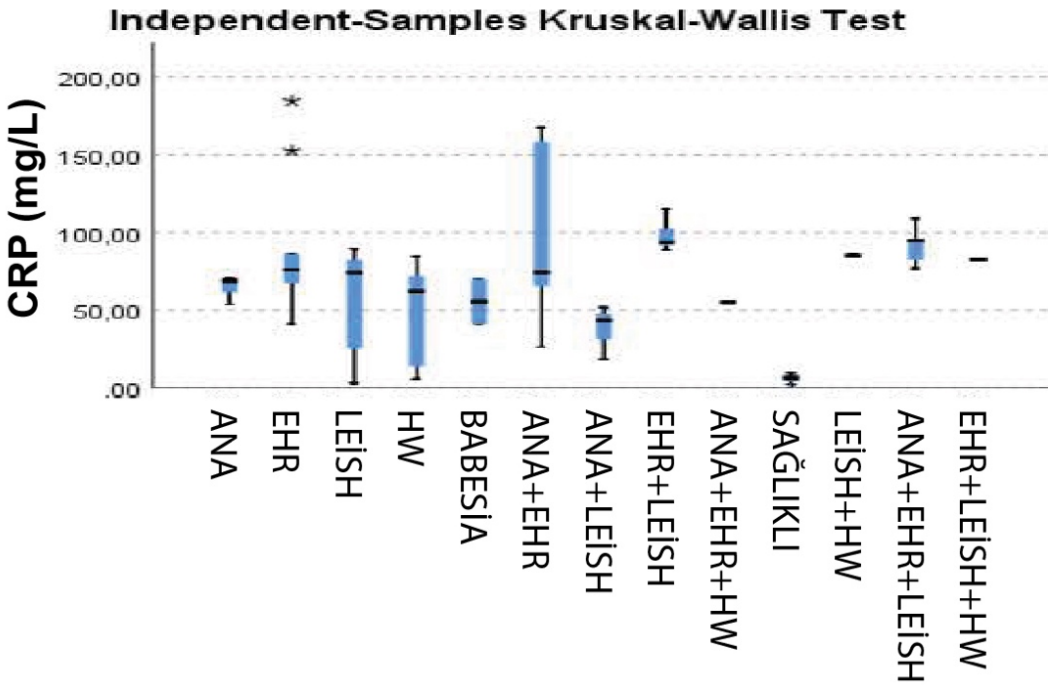
Parametre	Anaplasma	Ehrlichia	Leishmania	Dirofilaria	Babesia	Sağlıklı
CRP (mg/l)	64.6 ± 9.5[a]	91.2 ± 46.9[a]	56.2 ± 32.2[a]	50.2 ± 32.9[a]	55.5 ± 20.3	6.0 ± 2.0 [b]
cTnI (ng/ml)	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.6	0.5 ± 1.0	0.4 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
NT-proBNP (pmol/l)	302.3± 153.2	876.0 ± 1642.6	326.6± 384.2	225.6 ± 112.0	217.2± 41	278.2 ± 98.5
CK-MB (ng/ml)	25.4 ± 25.7[a]	36.3 ± 39.8[a]	18.2 ± 21.1[a]	135.6 ± 100.0[a]	50.3 ± 69	2.5 ± 0.9 [b]
MYOG (ng/ml)	5.0 ± 0.0	5.6 ± 1.7	6.0 ± 2.6	6.5 ± 2.9	8.2 ± 1.3	5.0 ± 0.0
[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)						

Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo 21'de gösterilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularına göre CRP ve CK-MB değerlerinde istatistiksel anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. CRP seviyesi Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt grupları hariç diğer koenfekte alt gruplarda anlamlı derecede yükseldiği gözlemlenmiştir. CK-MB seviyesi Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir.

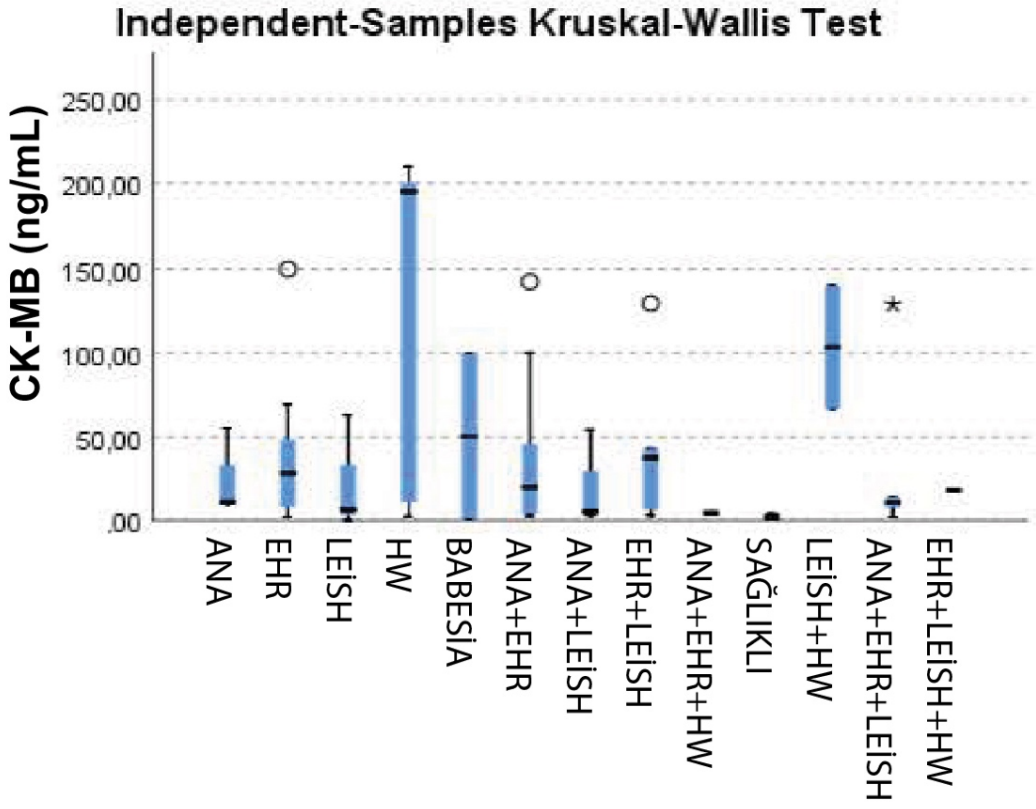
Tablo 21. Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların kardiyopulmoner biyobelirteç analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları

Parametre	ANA + EHR	ANA + LEİSH	EHR + LEİSH	ANA + EHR + HW	LEİSH + HW	ANA+ EHR + LEİSH	EHR + LEİSH + HW	Sağlıklı
CRP (mg/l)	94.5 ± 56.1[a]	38.0 ± 17.3	98.3 ± 10.7[a]	55,07	85.2± 1.0[a]	91.9 ± 12.5[a]	82,69[a]	6.0±2.0 [b]
cTnI (ng/ml)	0.7 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0,01	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	0	0.0±0.0
NTproBNP (pmol/l)	848.6±763.3	296.5±155.4	864.0 ± 673.8	141,21	964.5 ± 1006.5	1383.9± 2175.9	1955,65	278.2± 98.5
CK-MB (ng/ml)	38.3 ± 47.6[a]	20.7 ± 28.9	43.9 ± 51.1[a]	4,43	103.4 ± 51.7[a]	32.7 ± 54.0[a]	17,95	2.5±0.9 [b]
MYOG (ng/ml)	6.6 ± 3.8	5.0 ± 0.0	8.7 ± 5.1	5	6.1 ± 1.5	5.0 ± 0.0	5	5.0±0.0

[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)



Şekil 11. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında CRP değeri.



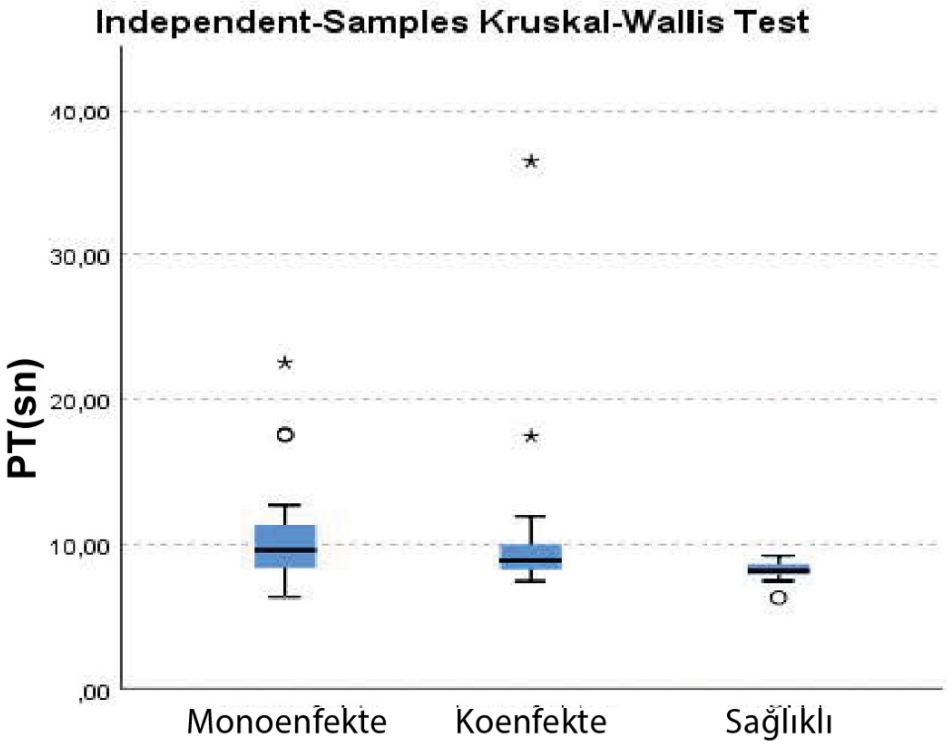
Şekil 12. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında CK-MB değeri.

4.5. Koagulasyon Profillerinin Analiz Bulguları

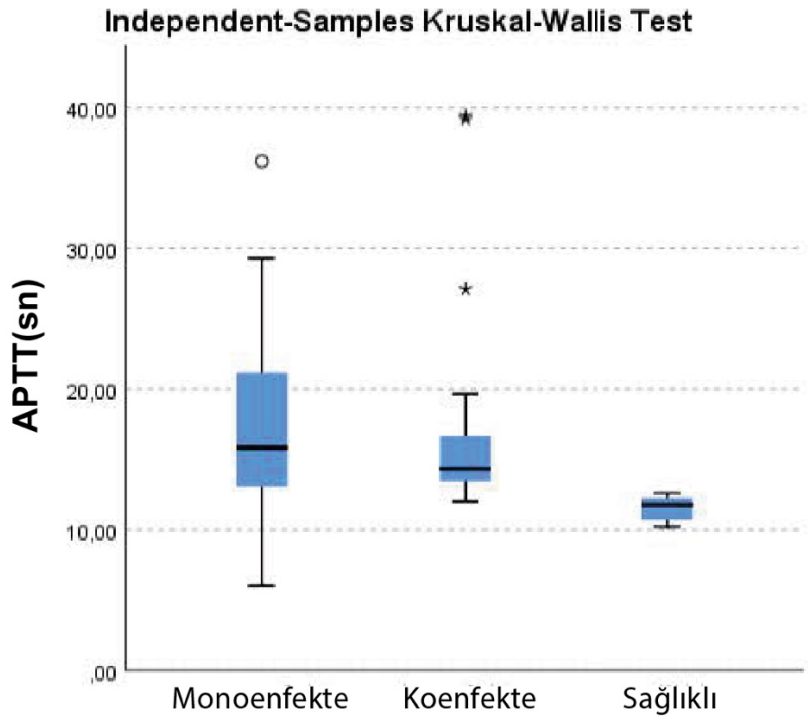
Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen koagulasyon profillerinin analiz bulguları Tablo 22'de verilmiştir. Monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile koagulasyon profilinin analiz bulgularının karşılaştırılmasında PT, APTT, FİB ve D-Dimer değerlerinde anlamlı değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. PT ve APTT sürelerinin monoenfekte ve koenfekte köpeklerde sağlıklı kontrol grubundakilere göre uzadığı gözlemlenmiştir. FİB ve D- Dimer konsantrasyonu monoenfekte ve koenfekte grubundaki köpeklerde sağlıklı kontrol grubu köpeklere kıyasla arttığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo 22. Çalışma kapsamında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen koagulasyon profillerinin analiz bulguları.

Parametre	Monoenfekte	Koenfekte	Sağlıklı	P değeri
PT (sn)	10.2 ± 3.1^{a}	10.4 ± 5.6^{a}	8.2 ± 0.7^{b}	0,004
APTT (sn)	17.1 ± 6.3^{a}	17.0 ± 7.1^{a}	11.5 ± 0.8^{b}	0,000
FİB (mg/dl)	346.0 ± 161.8^{a}	342.1 ± 200.4^{a}	140.5 ± 23.7^{b}	0,000
D-dimer (ng/ml)	188.7 ± 138.2^{a}	828.3 ± 1870.2^{b}	28.8 ± 11.1^{c}	0,000
a,b,c: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)				

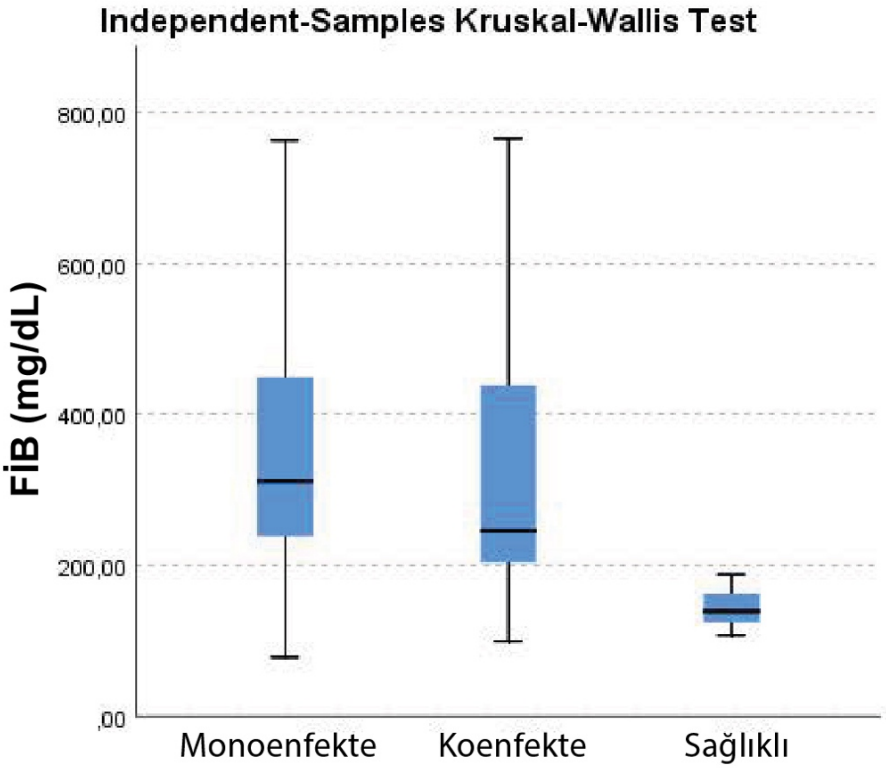


Şekil 13. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta PT değeri.

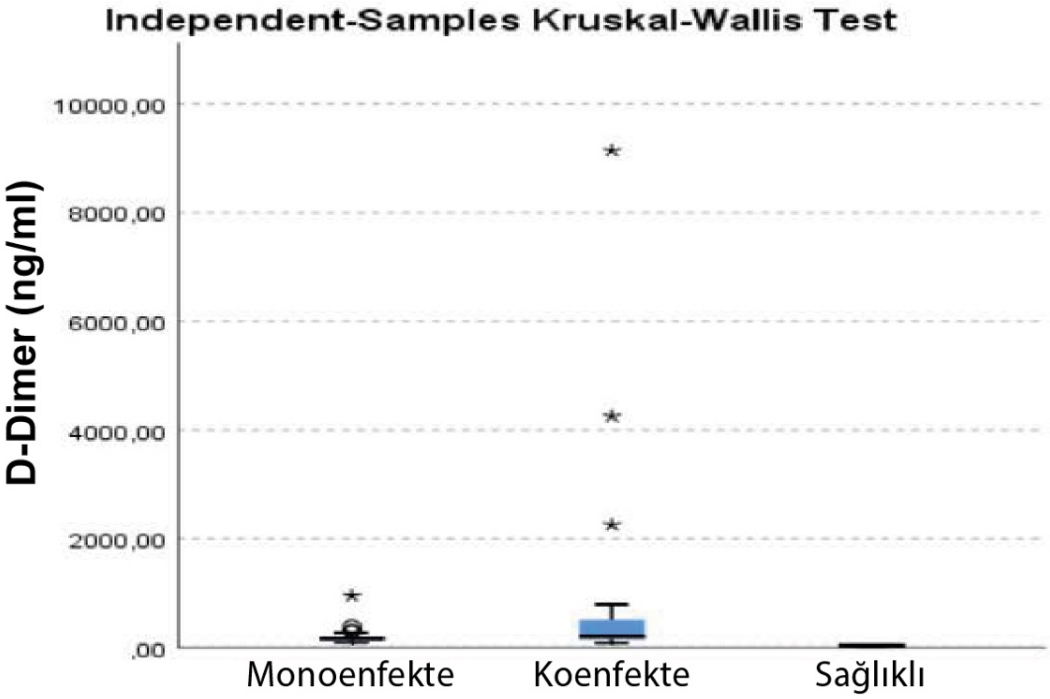


,

Şekil 14. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta APTT değeri.



Şekil 15. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta FİB konsantrasyonu.



Şekil 16. Monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı grupta D-Dimer değeri.

Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo 23'te gösterilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen koagulasyon profillerinin analiz bulgularına göre PT, APTT, FİB ve D-Dimer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. PT değeri Ehrlichiozis ve Leishmaniozis monoenfekte alt grubundaki köpeklerde sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla sürede uzama olduğu istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. APTT değeri Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile monoenfekte alt gruptakiler ile sağlıklı kontrol grubundakilere oranla sürenin uzaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmektedir. FİB konsantrasyonu Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile monoenfekte alt gruba kıyasla sağlıklı kontrol grubunun FİB konsantrasyonunda artış anlamlı kabul edilmektedir. D- Dimer konsantrasyonunda ise Ehrlichiozis, Leishmaniozis, Dirofilariozis ve Babesiozis ile monoenfekte gruptakilerin sağlıklı kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde arttığı istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 23. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları.

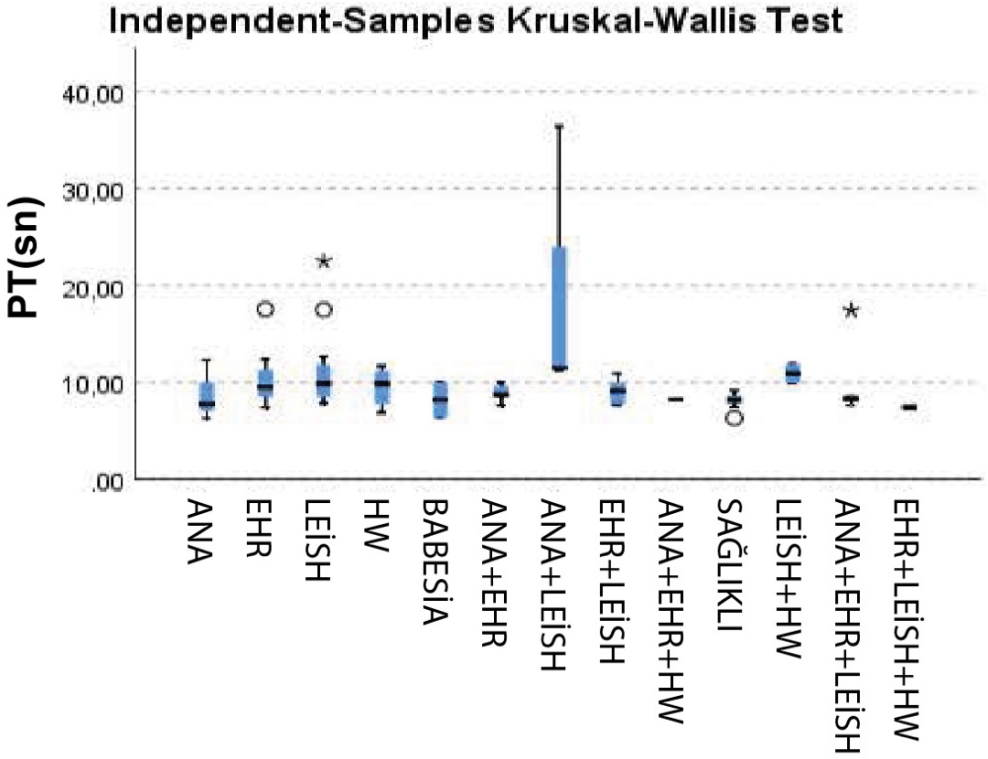
Parametre	Anaplasma	Ehrlichia	Leishmania	Dirofilaria	Babesia	Sağlıklı
PT (sn)	8.8 ± 3.1	10.2 ± 2.6[a]	11.0 ± 4.0[a]	9.5 ± 1.9	8.2 ± 2.5	8.2 ± 0.7 [b]
APTT (sn)	11.6 ± 3.6	16.2 ± 6.4[a]	18.8 ± 7.3[a]	18.5 ± 3.1[a]	13.8 ± 2.3	11.5 ± 0.8 [b]
FİB (mg/dl)	347.4 ± 327.4	392.8±183.8a	317.9± 131.3[a]	328.4 ± 117.9[a]	280.1 ± 60.8	140.5 ± 23.7 [b]
D-dimer (ng/ml)	137.6 ± 46.3	166.2 ± 40.0[a]	168.3 ± 79.0[a]	196.2 ± 85.7[a]	553.2±555.6[a]	28.8± 11.1 [b]
[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)						

Koenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları Tablo 24'te gösterilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen koagulasyon profillerinin analiz bulgularına göre PT, APTT, FİB ve D-Dimer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. PT süresi Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte ve Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile Koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir. APTT süresi Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubu verilerine göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir. FİB konsantrasyonu Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt

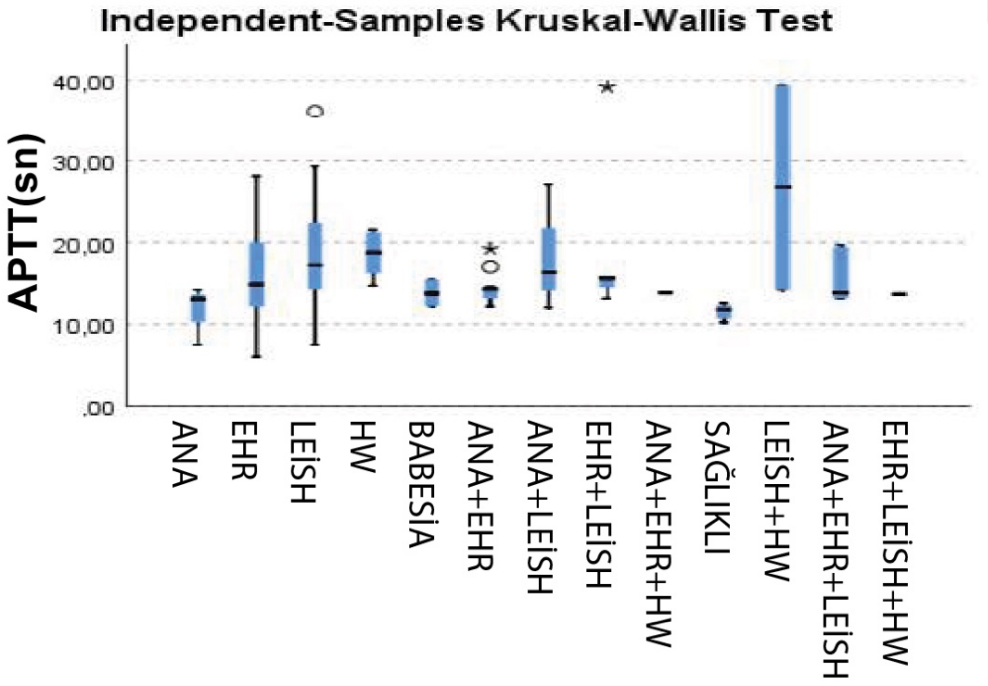
gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış gözlemlenmiştir. D-Dimer konsantrasyonu Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile haricindeki tüm koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre artması istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmüştür.

Tablo 24. Konenfekte hayvanların alt gruplarında incelenen hayvanların koagulasyon profillerinin analiz bulgularının sağlıklı grup ile gerçekleştirilen karşılaştırmaları

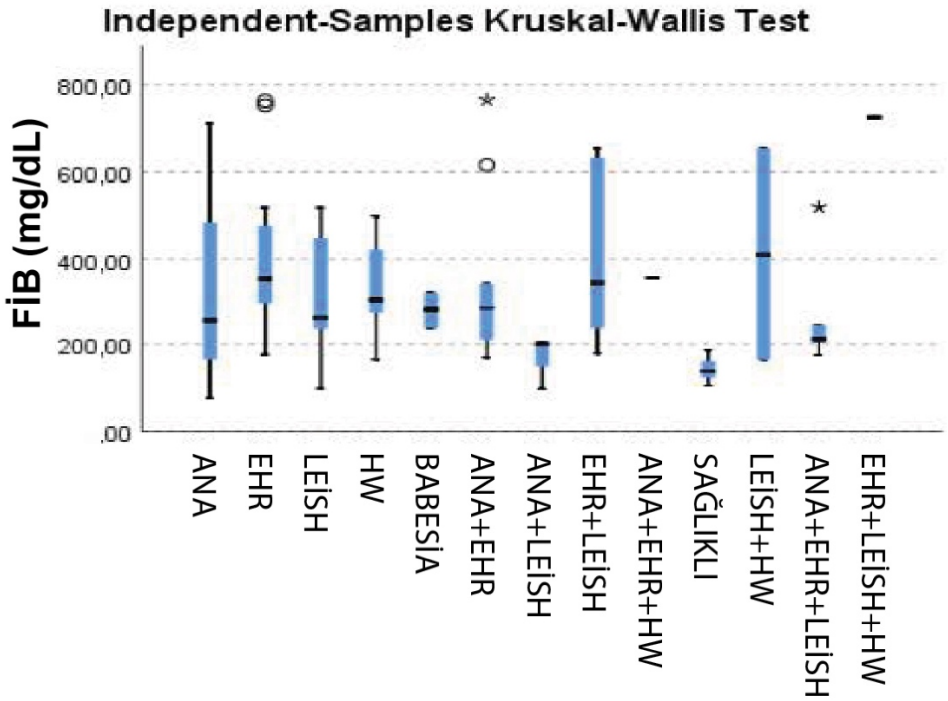
Parametre	ANA + EHR	ANA + LEİSH	EHR + LEİSH	ANA + EHR + HW	LEİSH + HW	ANA+ EHR + LEİSH	EHR + LEİSH + HW	Sağlıklı
PT (sn)	8.9 ± 0.7	19.7 ± 14.5[a]	9.1 ± 1.4	8,21	10.9 ± 1.4[a]	10.0 ± 4.2	7,43	8.2 ± 0.7 [b]
APTT (sn)	14.6 ± 2.1[a]	18.5 ± 7.8[a]	19.6 ± 11.0[a]	13,89	26.8 ± 17.8[a]	15.9 ± 3.4[a]	13,7	11.5 ± 0.8 [b]
FİB (mg/dl)	342.5±196.1[a]	167.5 ± 60.5	409.7 ± 221.8[a]	356,8	409.8±345.6[a]	271.6±140.5[a]	725,2[a]	140.5 ± 23.7 [b]
D-dimer (ng/ml)	437.5±668.2[a]	373.3±192.4[a]	2863.3±3906.7[a]	189,47[a]	533.4 ± 35.8[a]	233.1±156.6[a]	131,09	28.8 ± 11.1 [b]
[a,b,c]: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır. ($p<0,005$)								



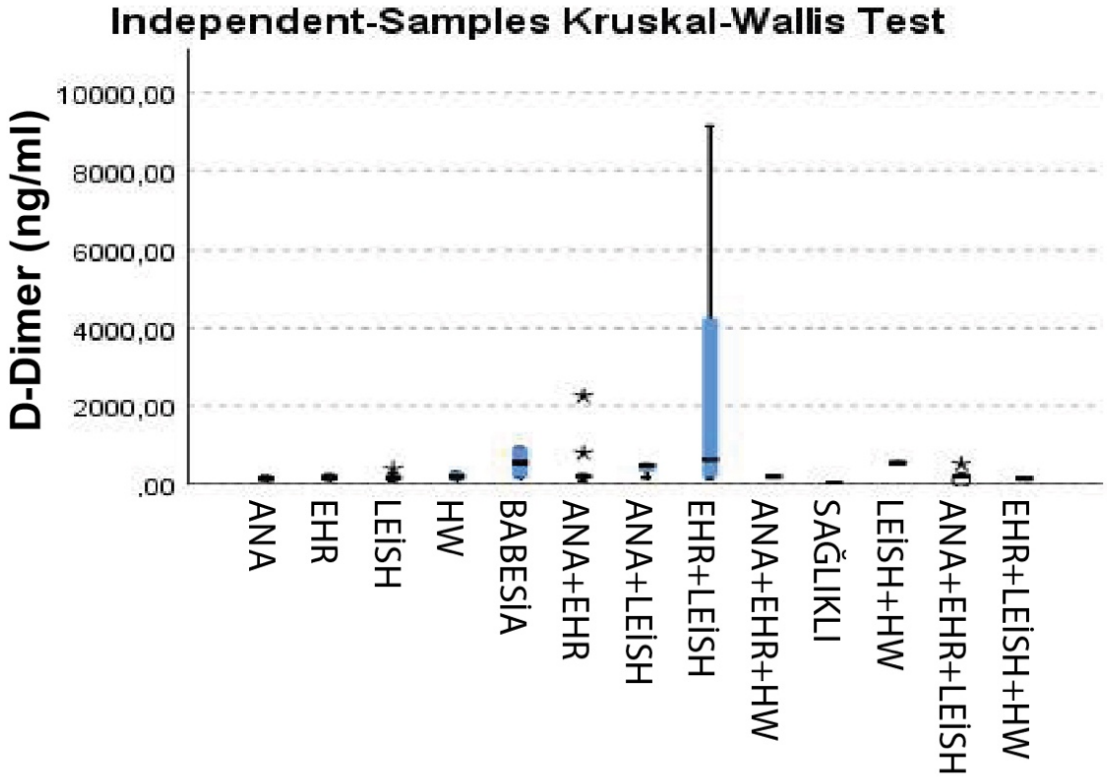
Şekil 17. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında PT süresi.



Şekil 18. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında APTT süresi.



Şekil 19. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında FİB konsantrasyonu.



Şekil 20. Monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında D-Dimer değeri.

5. TARTIŞMA

Vektörler yoluyla bulaşan hastalıklar hem hayvanlarda hem de insanlarda halk sağlığı açısından endişe vericidir. Bu durum sadece sağlık nedeniyle değil aynı zamanda kontrol ve tedavi aşamasında ekonomik kayıplara neden olması ile alakalıdır (Grisi ve diğerleri, 2014; Irwin, 2014). Bu çalışmamız bu yönüyle literatüre katkı verecektir.

Köpeklerde vektörler yoluyla nakledilen hastalıklar parazitemi ve bakteriyemi yüküne göre, köpeğin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuna göre spesifik olmayan klinik belirtiler görülebilir (Baneth ve diğerleri, 2009; Caprariis ve diğerleri, 2011; Otranto ve diğerleri, 2009; Shipov ve diğerleri, 2008). Vektör kaynaklı hastalıklarda konakçıda ateş, halsizlik, iştahsızlık, mukoz membranlarda solgunluk, splenomegali ve pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanama eğilimi gibi spesifik olmayan klinik belirtiler şekillenebilir (Caprariis ve diğerleri, 2011). Bizim tez çalışmamızda vektörlerle taşınabilen enfeksiyöz hastalıklı köpeklerde tespit edilen bulgular araştırıcıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu tez çalışmasında monoenfekte hayvanlarda en çok ateş, letarji ve lenfadenomegali klinik bulguları görülürken, koenfekte hayvanlarda ise letarji, anoreksi ve kilo kaybı gibi klinik bulgular görüldü. Koenfekte hayvanlarda ise ateş, letarji ve lenfadenomegali klinik bulguları görüldü.

KanL'nin kalp dokusuna penetrasyon yeteneği bulunmaktadır (Lopez-Pena ve diğerleri, 2009; Torrent ve diğerleri, 2005; Zabala ve diğerleri, 2005). Leishmaniozisin bu yeteneğine bağlı olarak hastalığın farklı evrelerinde ekokardiyografik muayene yapılması oldukça önemlidir (Balıkçı ve Ural, 2017). Bu tez çalışmasında bu bağlamda ekokardiyografik muayenenin yanı sıra kardiyopulmoner biyobelirteçler de bu yönüyle değerlendirmeye alınmıştır.

Kardiyak fonksiyonların belirlenmesi adına ekokardiyografik muayenede en sık kullanılan parametre % FS ölçümüdür. Köpeklerde FS değeri %20-25 değerlerinden daha düşük seviyede olduğunda kalpte sistolik açıdan disfonksiyon olabileceği değerlendirilir (Boon, 1998; Cornell ve diğerleri, 2004; Kittelson ve Kienle, 1998; Moise ve Fox, 1999).

Daha önce yapılan bir çalışmada sağlıklı köpeklerde yapılan ekokardiyografik muayenede % EF değerini ortalama olarak %75,2 ± 147, FS değeri ise %44,3 ± 6,8 olarak rapor etmişlerdir (Tai ve Huang, 2013). Labrador retrieverlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise EF değeri %65,5±2.15, % FS değeri 35.9±1.56 olarak bildirilmiştir (Gugjoo ve diğerleri,

2014). Bu tez çalışmasında % FS ve % EF değerlerinde artışlar olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler elde edilememiştir.

Balıkçı ve Ural'ın (2017) yaptığı bir çalışmada Leishmaniozis klinik belirtileri gösteren köpeklerde yapılan ekokardiyografik muayene de % EF ve % FS değerlerinde 4 grup arasında bireysel farklılıklar olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında Leishmania ile monoenfekte hayvanlarda % EF ve % FS değerlerinde sağlıklı hayvanlara göre artışlar olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değerler elde edilememiştir. Leishmania ile koenfekte gruplarda ise sağlıklı kontrol grubu köpeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler elde edilememiştir.

Dhundasi ve Das'ın (2014) insanlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada hemoglobin düşüklüğü ile seyreden anemisi bulunan hastalarda % EF ve % FS değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamasına rağmen anemi durumunun şiddetlenmesi durumunda ventriküler disfonksiyon meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Ustaer'in (2014) yaptığı bir çalışmada *Ehrlichia canis* ile enfekte köpeklerde, sağlıklı kontrol grubunda yer alanlara göre % EF, SV ve LA/Ao oranında anlamlı değişiklikler olmadığını bildirmişler ancak %FS değerinde hafif anemik köpeklere kıyasla şiddetli anemik köpekler arasında anlamlı derecede fark görülmüş ve şiddetli anemisi olan köpeklerde % FS değerinin arttığı rapor etmişlerdir. Bu tez çalışmasında Ehrlichiozis ile monoenfekte köpeklerde % FS değerinde artış görülmüş ancak istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler belirlenememiştir. % EF değerinde ise sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere göre anlamlı değişiklikler elde edilmemiştir. Ehrlichiozis ile koenfekte köpeklerde de istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler elde edilememiştir.

Köpeklerde kalp kurdu hastalığında yapılan ekokardiyografik muayenede kalp odacıkları içerisinde hiperekoik yapıda çift çizgili yapı görülmesi ile tanı konulabilir (Arita, 2003; Badertscher ve diğerleri, 1988). Kalpte veya damarlarda bulunan parazit yükünün artması ile ana pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriyumda genişlemeler meydana gelebilmektedir (Aktins ve diğerleri, 1998; Arita, 2003; Badertscher ve diğerleri, 1988). Romano ve diğerlerinin (2020) *Dirofilaria immitis* ile enfekte 72 köpekte yaptığı çalışmada köpeklerin 58'inde kalp içi kurt yükünün yüksek olduğu, kalp kurtlarının lokalizasyon olarak 71'inde sağ atriyumda, 58'inde sağ ventrikülde bulunduğunu bildirmişlerdir. Sadece 1 köpekte hem sağ atriyumda hem sol atriyumda erişkin kalp kurduna rastlandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada köpeklerin hiç birisinde sol ventrikül iç çapında artış görülmediği ancak 40 köpekte sağ ventrikülde genişleme olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada sağ atriyumun sol atriyuma göre daha büyük olduğu da rapor edilmiştir. Yücel ve diğerlerinin (2007) yaptığı bir çalışmada sağ atriyal ve sağ ventriküler yapılarda genişleme ve % EF ve % FS değerinde düşme olduğunu rapor etmişlerdir. Bu tez

çalışmasında sadece 1 köpekte hem sağ ventrikülde hem de sağ atriyumda yetişkin *Dirofilaria immitis* larvaları görüntülenmiştir. Yine bu tez çalışmasında Dirofilaria immitis ile monoenfekte köpeklerde % EF ve % FS değerlerinde artışlar meydana gelmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler elde edilememiştir. Dirofilaria ile koenfekte köpeklerde de % EF ve % FS değerlerinde anlamlı değişiklikler elde edilememiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada 50'si *Babesia canis* ile enfekte olan toplam 70 köpekte yapılan ekokardiyografik muayenede 12 köpekte FS yüzdesinde artış gözlenmiştir. cTnI ve % FS'nin bir arada değerlendirildiği bu çalışmada, 28 köpekte cTnI 0,2 ng/dl'nin altında ve fizyolojik sınırlar içerisinde iken 19 köpekte cTnI konsantrasyonunda 0,2 ng/dl'nin üzerine çıkan artış bildirilmiştir. Aynı zamanda % FS değeri 40'ın üzerinde olan köpeklerde lökosit sayısı % FS değeri normal olan köpeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Bartnicki ve diğerleri, 2017). Bu tez çalışmasında Babesia ile monoenfekte köpeklerde % FS ve % EF değerlerinde artışlar görülmüş ancak istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler elde edilememiştir.

Bu tez çalışmasında monoenfekte, koenfekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen ekokardiyografik muayene bulgularında LA, LA/Ao, SV ve FS değerlerinde anlamlı değişimlerin bulunduğu belirlendi. LA boyutunun, LA/Ao oranının, SV hacminin ve FS yüzdesinin monoenfekte ve koenfekte grubundaki köpeklerin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla anlamlı olarak arttığı belirlendi. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında LA/Ao oranında Dirofilariozis monoenfekte köpeklerin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla anlamlı şekilde artış olduğu belirlenmiştir. Koenfekte hayvanların alt gruplarında LA/Ao oranı, Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte ve Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte grubundaki köpeklerde, sağlıklı kontrol grubu köpeklere kıyasla anlamlı derecede arttığı görülmüştür.

Köpeklerde biyokimyasal olarak meydana gelen değişiklikler, nörohormonal değişiklikler, genetik faktörler ve yangılar kalp dokusunda hasar meydana getirebilmektedir (Braunwald, 2008). Kalpte meydana gelen subakut, akut ve kronik hasarların tespit edilmesi ve uygun tedavi seçeneklerinin oluşturulması için kardiyak biyobelirteçlerden yararlanılabilmektedir (Boswood, 2009).

Akut faz proteini olarak bilinen CRP, sitokinlerin yükselmiş seviyelerine yanıt olarak 4-6 saat içerisinde karaciğer tarafından sentezlenir. Köpeklerde CRP konsantrasyonu bakteriyel enfeksiyon ve paraziter enfestasyon durumlarında ve bazı virolojik hastalıklarda yükselebilmektedir (Du Clos 2000; Kocaturk ve diğerleri. 2010). CRP, inflamasyon,

enfeksiyon, neoplazi veya doku hasarı gibi durumlarda özellikle IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlere yanıt olarak karaciğerde üretilir ve dolaşıma katılır (Pepys ve Hirschfield, 2003).

Bu tez çalışmasında monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularının karşılaştırılmasında CRP konsantrasyonun anlamlı değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma kapsamında monoenfekte alt grubunda yer alan köpeklerden elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularına göre CRP seviyesi, Babesiozis monoenfekte grup hariç tüm monoenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Çalışma kapsamında koenfekte alt grubundaki köpeklerden elde edilen kardiyopulmoner biyobelirteçlerin analiz bulgularına göre CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, CRP değerinin Anaplazmozis ve Leishmaniozis koenfekte ve Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Dirofilariozis koenfekte alt grupları hariç diğer koenfekte alt gruplarda anlamlı derecede yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada gerek mono enfekte gerekse koenfekte köpeklerde yükselen CRP düzeyleri araştırıcıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir (Du Clos 2000; Kocaturk ve diğerleri, 2010). Bu tez çalışmamızda belirtilen vektör kaynaklı enfeksiyöz hastalıklardan gerek mono gerekse koenfekte hayvanlarda artan CRP düzeyinin enfeksiyona yanıt olarak artan IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin dolaşıma salınımıyla ilişkilendirilebilir (Pepys ve Hirschfield, 2003).

Troponinler, iskelet ve kalp kası dokusunun kasılma mekanizmasının bir parçası olan düzenleyici proteinlerdir. Miyofibriller içindeki ince filamentlerin bir parçasıdırlar ve kasın kasılmasının kalsiyum ile düzenlenmesi için gereklidir. cTnI insanlarda ve hayvanlarda miyosit geçirgenliğinin artışının veya nekrozunun tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Carretón ve diğerleri, 2013; Wells ve Sleeper, 2008). Diniz ve diğerleri (2008) tarafından yapılmış bir çalışmada Ehrlichiozis ile enfekte olan köpeklerin cTnI düzeyinin sağlıklı kontrol gruptaki köpeklere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise *B. canis* ile enfekte 50 köpeğin 28'inde cTnI düzeyinin fizyolojik sınırlar (0,2 ng/dl'nin altında) içerisinde olduğu, 19'unda ise cTnI seviyesinin 0,2 ng/dl'nin üzerine çıktığı bildirilmiştir (Bartnicki ve diğerleri, 2017). Yapılan bir diğer çalışmada ise 10'u kalp kurdu ile enfekte toplam 15 köpekte cTnI seviyesinde kontrol grubu ile hafif enfekte grup arasında anlamlı bir fark yokken, şiddetli enfeksiyonu bulunan köpeklerde cTnI seviyesinde belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır (Lee ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında, seçilmiş vektör kaynaklı enfeksiyöz hastalıklarda cTnI düzeyi sağlıklı kontrol grubu hayvanlara göre istatistiksel açıdan bir farklılık göstermedi. Bu durum yapılan çalışmalarla benzerlik oluşturdu. (Bartnicki ve diğerleri, 2017; Lee ve diğerleri, 2020).

Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan oksijen bağlayıcı hemoglobin benzeri bir proteindir. Yetersiz doku perfüzyonu, travma ve serumdaki hızlı artışı nedeniyle, hücre hasarı, miyoglobinin dolaşıma salınmasına yol açabilir (Wright ve diğerleri, 2011). Bu tez çalışmasında vektör kaynaklı enfeksiyöz hastalıklarda tespit edilen myoglobin düzeyi sağlıklı kontrol grubu hayvanlara göre artış gösterdiği fakat istatistiksel açıdan bir anlamlı olmadığı belirlendi. Bu durum çalışmada kullanılan hayvan sayısının az olması ve kullanılan hızlı test kitlerinin ölçüm aralığının yeterli olmaması ile ilişkilendirilebilir.

CK-MB, CK'ın bir izoenzimidir ve insanlarda ve hayvanlarda miyokardiyal hücre hasarının bir göstergesidir. CK-MB kas ve böbrek hasarı durumlarında da yükselebilir (Dunn ve diğerleri, 2011; Sjöstrand ve diğerleri, 2014). Yapılan bir çalışmada kronik CME'li köpeklerde CK-MB konsantrasyonunun sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Gianfranchesco ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında CK-MB değerinde monoenfekte ve koenfekte köpekler ile sağlıklı kontrol grubundaki köpekler arasında belirgin bir artış olduğu belirlendi. Yine bu tez çalışmasında CK-MB seviyesinin Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis koenfekte ve Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir.

Köpeklerde NT-proBNP, kalp hastalığı için bir biyobelirteç olarak yaygın bir şekilde araştırılmış ve dispnenin kardiyak ve kardiyak olmayan nedenlerini ayırt etmede faydalı olduğu belirlenmiştir (Boswood ve diğerleri, 2008). Plazmada NT-proBNP, eşdeğer miktarda salgılanır ve özellikle konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak veya pulmoner kaynaklı dispnesi olan hastaların ayırıcı tanısında sıkça kullanılan biyobelirteçlerdir (Maisel ve diğerleri, 2002; Maries ve Manitiu, 2013). Yapılan bir çalışmada 10'u kalp kurdu ile enfekte köpeklerde NT-proBNP seviyesinin şiddetli enfekte olan hayvanlarda kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Lee ve diğerleri, 2020). Costa-Rodríguez ve diğerleri (2023) tarafından yapılan diğer çalışmada Dirafilariozis ile enfekte köpeklerde NT- proBNP konsantrasyonları açısından ırk veya cinsiyet açısından önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak NT- proBNP'nin yüksek olduğu köpekler çalışmadaki diğer köpeklere göre daha yaşlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada gerek mikrofilareminin gerekse de parazit yükünün NT- proBNP konsantrasyonunu istatistiksel olarak etkilemediği rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada NT-proBNP konsantrasyonun semptomatik köpeklerde asemptomatiklere göre 3 kattan daha fazla derecede anlamlı olduğu bildirilmiştir (Costa-Rodríguez ve diğerleri, 2023). Diğer bir çalışmada ise CME'li köpeklerde NT-proBNP konsantrasyonunda enfekte ve sağlıklı grup arasında

istatistiksel olarak bir artış oluşmadığı rapor edilmiştir (Gianfranchesco ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada monoenfekte ve koenfekte hayvanların, kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile kardiyopulmoner biyobelirteçlerin karşılaştırılmasında NT-proBNP değerlerinde anlamlı değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Ancak çalışmada monoenfekte ve koenfekte alt gruplarında NT-proBNP değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Nitekim bu durum çalışmada vektör kaynaklı enfeksiyöz hastalıklarda NT-proBNP düzeylerindeki anlamlı olmayan değişiklikler diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (Gianfranchesco ve diğerleri, 2019).

Köpeklerde kanama eğiliminin arttığı durumlarda koagulasyon testleri oldukça önemli yere sahiptir. Birincil hemostazis için PLT sayımı ve bukkal kanama süresi; ikincil hemostazis için PT, APTT ve ACT (Aktive Pıhtılaşma Süresi); fibrinoliz için FİB ve yıkım ürünü olan D-Dimer aktivitesinin ölçümü önem arz eder (Ciaramella ve diğerleri, 2005; Tripodi ve diğerleri, 2011). Bu tez çalışmasında PT, APTT, Fibrinojen ve D- Dimer ölçülmüştür.

Karaciğerden sentezlenen ve glikoprotein yapısında bulunan fibrinojen, Faktör I olarak isimlendirilir. Kan pıhtılaşma mekanizmasında trombin tarafından fibrine dönüştürülmektedir. (Everse ve diğerleri, 1998). Ehrlichiozisli köpeklerde serum FİB konsantrasyonu akut faz reaktanı olarak akut ve kronik durumlarda artış gösterebilmektedir (Ciaramella ve diğerleri, 2005). Edirimanne ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmada Ehrlichiozis'li köpeklerde FİB konsantrasyonun anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (Edirimanne ve diğerleri, 2014). Ciaramella ve diğerleri (2005) tarafından yapılan bir çalışmada Leishmania ile enfekte köpeklerde FİB konsantrasyonun anlamlı derecede yüksek olmadığı rapor edilmiştir. Paşa ve diğerleri (2017) tarafından yapılan bir çalışmada Ehrlichiozis ile monoenfekte grup ve Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte grupta FİB seviyesinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Canberk ve diğerlerinin (2023) 20 melez köpek ile yaptığı bir çalışmada koagulasyon profilinin analizi kapsamında FİB konsantrasyonlarında sağlıklı gruba göre KanL ve CME ile koenfeksiyonlu köpeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Moreno'nun (1999) yaptığı bir çalışmada Leishmania pozitif hastalarda serum fibrinojen düzeyinin fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda böbrek ve karaciğerde meydana gelen bozukluklardan etkilenmediğini belirtmişlerdir. Bu tez çalışmasında monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile koagulasyon profilinin analiz bulgularının karşılaştırılmasında FİB değerlerinde anlamlı değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. FİB konsantrasyonu monoenfekte ve koenfekte grubundaki köpeklerin sağlıklı kontrol grubu hayvanlara kıyasla arttığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Yine bu çalışmada monoenfekte hayvanların alt gruplarında Ehrlichiozis,

Leishmaniozis ve Dirofilariozisli köpeklerde FİB değerlerinin sağlıklı kontrol grubundaki hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Yine bu çalışmada koenfekte alt grubunda yer alan köpeklerin FİB konsantrasyonun Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artığı tespit edildi. Vektör kaynaklı mono ve koenfeksiyon köpeklerde FİB konsantrasyonlarındaki artışın akut inflamatuar değişikliklerin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülebilir (Blombäck, 1996).

D-Dimer, pıhtı oluşumu ve fibrinolizis ile artabilen fibrinin yıkım ürünüdür (Kebapcilar ve diğerleri, 2013; Koenig, 1998). Elhamiani Khatat ve diğerleri (2015) yaptığı bir çalışmada *Anaplasma phagocytophilum* ile enfekte her iki köpekten birinde D-Dimer seviyesinde artış olduğunu belirtmişlerdir (Elhamiani Khatat ve diğerleri, 2015). Carretón ve diğerleri (2011) yaptığı diğer bir çalışmada Dirofilariozisi olan köpeklerde D-Dimer seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Carretón ve diğerleri, 2011). Paşa ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmada D-Dimer konsantrasyonları tüm gruplarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) ancak enfekte gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada D- Dimer konsantrasyonu açısından Ehrlichiozis, Leishmaniozis, Dirofilariozis ve Babesiozis ile monoenfekte gruptakilerin, sağlıklı kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde arttığı istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Koenfekte köpeklerin yer aldığı alt grupta ise D-Dimer konsantrasyonu Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt grubu hariç tüm gruplarda sağlıklı kontrol grubu köpeklere göre artış olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmüştür. Paşa ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmada D-Dimer konsantrasyonları çalışmada kullanılan tüm gruplarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ancak enfekte gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yükselmiş serum D-Dimer konsantrasyonları trombosit faktörlerinin azalması, sürekli olarak tüketilmesi veya pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması veya eksikliği ile bağlantı kurulabilmektedir (Özkan, 2017; Turgut, 2000).

Shipov ve diğerleri (2008) yaptığı bir çalışmada APTT süresinin Ehrlichiozisli köpeklerde anlamlı olarak yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (Shipov ve diğerleri, 2008). Ciaramella ve diğerleri (2005) yaptığı çalışmada Leishmania ile monoenfekte köpeklerde APTT süresinin uzadığını belirtmişlerdir (Ciaramella ve diğerleri, 2005).

Paşa ve diğerleri (2017) yaptığı bir çalışmada Ehrlichiozis ile monoenfekte olan köpeklerde PLT sayısı anlamlı bir şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir. PT değeri çalışılan

diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. APTT süresi Ehrlichiozis ile monoenfekte grupta anlamlı şekilde yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ciaramella ve diğerlerinin 2005 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 33 köpekten 12'sinde APTT süresinde artma, serum albümin seviyesinde azalma ve serum ALT düzeyinde artma gözlemlenmiştir. Canberk ve diğerlerinin (2023) yılında 20 melez köpek ile koagulasyon profilinin analizi kapsamında APTT, PT süreleri üzerine yaptıkları çalışmada sağlıklı gruba göre CVL ve CME ile koenfekte köpeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

CVL'de hematüri ya da epistaksis gibi hemorajik diyareye yönelik bulgular saptanabilmektedir (Ciaramella ve Corona, 2003). Leishmania'da trombin zamanı (TT) uzaması, APTT süresinde artma pıhtılaşma ve fibrin yıkımının etkilendiğini göstermektedir (Font ve diğerleri, 1993; Font ve diğerleri, 1994; Moreno, 1999). CVL'nin kronik seyir alması hastalığın ekarte edilememesi ve kendi kendine kontrol altına alınamaması gibi nedenlerle (Th1-Th2 dengesizliği) birlikte akut hepatik değişimin sınırlı olguda şekillenmesi söz konusu enfeksiyon durumlarında FİB seviyelerindeki değişimin sınırlı kalması ya da hiç değişiminin olmamasına vesile olabilir (Moreno, 1999). CVL ile enfekte köpeklerde hematüri, hemorajik diyare ve epistaksis gibi kanama bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (Ciaramella ve Corona, 2003). Leishmania primer olarak hemostazis, koagulasyon ve fibrinolizis mekanizmalarını etkilediğinden dolayı trombositopeni, trombositopatiler, PT ve APTT süresinde uzama ve fibrinojenin yıkımlanması görülebilmektedir (Font ve diğerleri, 1993; Font ve diğerleri, 1994; Moreno, 1999). Honse ve diğerlerinin (2013) yaptığı bir çalışmada da CVL'de hem APTT süresi hem de PT süresi belirgin şekilde uzamıştır. APTT süresinde uzama intrinsik faktörler ve pıhtılaşma faktörlerinin azalması ile YDBP görülebilir (Badylak ve diğerleri, 1983).

APTT süresinin uzaması karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin sekteye uğraması olabilir (Moreno, 1999). PT ve APTT süresinde uzama, CVL ve CME'nin koagülasyon profili üzerindeki sinerjistik etkisi ile açıklanabilir (Balıkçı ve diğerleri, 2023). APTT ve PT süresinde uzama ve yükselmiş serum D-Dimer konsantrasyonları trombosit faktörlerinin azalması, sürekli olarak tüketilmesi veya pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması veya eksikliği ile bağlantı kurulabilmektedir (Özkan, 2017; Turgut, 2000).

Bu tez çalışmasında monoenfekte ve koenfekte hayvanların kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlar ile koagulasyon profilinin analiz bulgularının karşılaştırılmasında PT ve APTT sürelerinin monoenfekte (PT; 10.2 ± 3.1, APTT; 17.1 ± 6.3) ve koenfekte (PT; 10.4 ± 5.6, APTT; 17.0 ± 7.1) köpeklerde sağlıklı (PT; 8.2 ± 0.7, APTT; 11.5 ± 0.8) kontrol grubundakilere göre sürenin uzadığı gözlemlenmiştir. Monoenfekte hayvanların alt gruplarında PT (p= 0,04) ve APTT (p= 000) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. PT süresi

Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile monoenfekte alt grubundaki köpeklerde, sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla sürede uzama olduğu istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. APTT süresinin Ehrlichiozis, Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile monoenfekte alt gruptakiler ile sağlıklı kontrol grubundakilere oranla süresinin uzaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmektedir. Koenfekte hayvanların PT, APTT, FİB ve D-Dimer değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. PT süresi Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte ve Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile Koenfekte alt gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir. APTT süresi Anaplazmozis ve Ehrlichiozis ile koenfekte, Anaplazmozis, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Anaplazmozis ve Leishmaniozis ile koenfekte, Ehrlichiozis ve Leishmaniozis ile koenfekte ve Leishmaniozis ve Dirofilariozis ile koenfekte alt gruplarında, sağlıklı kontrol grubu verilerine göre anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir

Bu tez çalışmasında genel olarak koagulasyon profilinin değerlendirilmesi klinisyen veteriner hekimlere vektör aracılıklı hastalıklarda hematolojik verilerin yanı sıra söz konusu bu parametrelerin de değerlendirilmesine yönelik olarak bakış açısı getirebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak vektör kaynaklı hastalığı bulunan köpeklerin hastalığının tanısının koyulmasından prognozunun değerlendirilmesi, tedavinin şekillendirilmesi ve hastanın taburcu edilmesi aşamalarında hematolojik değerlendirmenin yapılması, ekokardiyografik muayenenin gerçekleştirilmesi, kardiyopulmoner biyobelirteçlerin kullanılması ve koagulasyon profillerinin değerlendirilmesi önemli bir yere sahiptir.

KAYNAKLAR

Adamama-Moraitou, K.K., Rallis, T.S., Koytinas, A.F., Tontis, D., Plevraki, K., Kritsepi, M. (2007). Asymptomatic colitis in naturally infected dogs with Leishmania infantum: a prospective study. *The American Journal of Tropical Medicine And Hygiene*, *76*(1), 53-57.

Aguirre, E., Sainz, A., Dunner, S., Amusategui, I., López, L., Rodríguez-Franco, F., ... Tesouro, M. A. (2004). First isolation and molecular characterization of Ehrlichia canis in Spain. *Veterinary Parasitology*, *125*(3-4), 365-372.

Aguirre, E., Tesouro, M.A., Ruiz, L., Amusategui, I., Sainz, A. (2006). Genetic characterization of Anaplasma (Ehrlichia) platys in dogs in Spain. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, *53*(4), 197-200.

Ahantarig, A., Trinachartvanit, W., Milne, J.R. (2008). Tick-borne pathogens and diseases of animals and humans in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public*

Akgul, O. ve Uyarel, H. (2013). D-dimer: a novel predictive marker for cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, *168*(5), 4930-4931.

Akgul, O., Uyarel, H., Pusuroglu, H., Gul, M., Isiksacan, N., Turen, S., ... Uslu, N. (2013). Predictive value of elevated D-dimer in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, *24*(7), 704-710.

Alleman, A., Chandrashekar, R., Beall, M., Cyr, K., Barbet, A., Lundgren, A., ... Wong, S. (2006, May). Experimental inoculation of dogs with a human isolate (NY18) of *Anaplasma phagocytophilum* and demonstration of persistent infection following doxycycline therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20(3), 763-763.

Alleman, A.R., Wamsley, H. L. (2008). update on anaplasmosis in dogs. *Veterinary medicine*, 03 (4), 212- 214, 216- 220.

Alleman, A.R., Wamsley, H.L. ve Abbott, J. (2007). Experimental *Anaplasma phagocytophilum* infection of dogs by intravenous inoculation of human and canine isolates and treatment with doxycycline. *Veterinary Pathology*, *44*, 19.

Allsopp, M.T.E.P., Allsopp, B.A. (2001). Novel Ehrlichia genotype detected in dogs in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, *39*(11), 4204-4207.

Allsopp, M.T.E.P., Louw, M., Meyer, E.C. (2005). *Ehrlichia ruminantium*-an emerging human pathogen. *South African Medical Journal*, *95*(8).

Almeida de Leal, G. G., Roatt, B. M., de Oliveira Aguiar-Soares, R. D., Carneiro, C. M., Giunchetti, R. C., Teixeira-Carvalho, A., ... Reis, A. B. (2014). Immunological profile of resistance and susceptibility in naturally infected dogs by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*, *205*(3-4), 472-482.

Alvar, J., Yactayo, S. ve Bern, C. (2006). Leishmaniasis and poverty. *Trends in Parasitology*, *22*(12), 552-557.

Alvar, J., Canavate, C., Molina, R., Moreno, J., Nieto, J. (2004). Canine leishmaniasis. *Advances in Parasitology*. 57, 1–88.

André, M.R., Adania, C.H., Machado, R.Z., Allegretti, S.M., Felippe, P.A.N., Silva, K.F., Nakaghi, A.C.H. (2010). Molecular and serologic detection of Ehrlichia spp. in endangered Brazilian wild captive felids. *Journal of Wildlife Diseases*, *46*(3), 1017-1023

Appel, M.J., Allan, S., Jacobson, R.H., Lauderdale, T.L., Chang, Y.F., Shin, S.J., ... Summers, B.A. (1993). Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *Journal of Infectious Diseases*, *167*(3), 651-654.

Arita, N. (2003). Diagnostic importance of transesophageal echocardiography on heartworm disease in dogs. Bulletin of Nippon Veterinary and Animal Science University, 52, 86-88.

Atkins, C.E., De Francesco, T. C., Miller, M. W., Meurs, K. M., Keene, B. (1998). Prevalence of heartworm infection in cats with signs of cardiorespiratory abnormalities. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(4), 517-520.

Aurigemma, G.P. (2002). Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress and systolic function. *The Practice of Clinical Echocardiography*, 65-87.

Badylak, S. F., Dodds, W. J., ve Van Vleet, J. F. (1983). Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. *American Journal of Veterinary Research*, 44(12), 2336-2340.

Baisan, R. A., De Rosa, A., Di Loria, A., Vulpe, V., ve Piantedosi, D. (2016). Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat–a review. *Human and Veterinary Medicine*, *8*(1), 50-58.

Balıkçı C., Gülersoy, E., Şahan, A., ve Günal, İ. (2023). Coagulation Profile Alterations in Dogs Co-Infected with Visceral Leishmaniasis and Monocytic Ehrlichiosis. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University 29(5),* 529.

Balıkçı, C. (2017). Canine visceral Leishmaniasis' in farklı evrelerinde ekokardiyografik incelemeler ile kardiyak troponin ı, d-dimer ve nt-probnp düzeylerinin değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Doktora Programı Doktora Tezi, Aydın.

Baneth, G., Harrus, S., Ohnona, F. S., ve Schlesinger, Y. (2009). Longitudinal quantification of Ehrlichia canis in experimental infection with comparison to natural infection. *Veterinary Microbiology*, *136*(3-4), 321-325.

Baneth, G., Koutinas, A. F., Solano-Gallego, L., Bourdeau, P., ve Ferrer, L. (2008). Canine leishmaniosis–new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*, *24*(7), 324-330.

Barrouin-Melo, S.M., Larangeira, D.F., Santos, S.O., Chagas-Júnior, A.D., Paixao, M., Aguiar, P.H.P., …, Pontes-de-Carvalho, L. (2006). A standardized cytological and immunochemical method for the analysis of fine-needle spleen aspirates: assessment of leukocyte population changes in canine visceral leishmaniosis. *Veterinary İmmunology and İmmunopathology*, *111*(3-4), 251-261.

Barth, C., Straubinger, R.K., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2012). Prevalence of antibodies against *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* and their clinical relevance in dogs in Munich, Germany. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, *125*(7-8), 337-344.

Bartnicki, M., Lyp, P., Debiak, P., Staniec, M., Winiarczyk, S., Buczek, K., ve Adaszek, L. (2017). Cardiac disorders in dogs infected with Babesia canis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, *20*(3).

Bates, P. A. (2007). Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology*, *37*(10), 1097-1106.

Bayes-Genis, A., Mateo, J., Santaló, M., Oliver, A., Guindo, J., Badimon, L., ... de Luna, A. B. (2000). D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *American Heart Journal*, *140*(3), 379-384.

Beall, M.J., Alleman, A.R., Breitschwerdt, E.B., Cohn, L.A., Couto, C.G., Dryden, M.W., Yabsley, M. J. (2012). Seroprevalence of *Ehrlichia canis, Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in dogs in North America. *Parasites & Vectors*, *5*(1), 1-11.

Bellah, J.R., Shull, R.M., ve Selcer, E.V. (1986). *Ehrlichia canis*-related polyarthritis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *189*(8), 922-923.

Beugnet, F. ve Marie, J.L. (2009). *Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe*. *Veterinary Parasitology*, *163*(4), 298-305.

Bhadesiya, C. M., ve Raval, S. K. (2015). Hematobiochemical changes in ehrlichiosis in dogs of Anand region, Gujarat. *Veterinary World*, *8*(6), 713.

Bilal T. (2011) *Köpek ve Kedilerde Kardiyoloji*. İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitapevleri.

Blavier, A., Keroack, S., Denerolle, P.H., Goy-Thollot, I., Chabanne, L., Cadore, J.L., Bourdoiseau, G. (2001). Atypical forms of canine leishmaniosis. *The Veterinary Journal*, *162*(2), 108-120.

Blombäck, B. (1996). Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thrombosis Research*, *83*(1), 1-75.

Blombäck, B., Hessel, B., Hogg, D., ve Therkildsen, L. (1978). A two-step fibrinogen–fibrin transition in blood coagulation. *Nature*, *275*(5680), 501-505.

Bockarie M.J., Pedersen E.M., White G.B., Michael E., (2009). Role of vector control in the global program to eliminate lymphatic filariasis. *Annual Review of Entomology*, 54: 469-487.

Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E. M., Smith, S. ve Apple, F. S. (1995). Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical Chemistry*, *41*(12), 1710-1715.

Boon J.A. (1998). Appendix IV. In: *Manuel of Veterinary Echocardiography*. Boon JA, ed. Boltimor Mariland: Lippincott Williams & Wilkins, 453–463.

Boon, J. A. (2006). *Veterinary Echocardiography*. John Wiley & Sons.

Bosler, E.M., Cohen, D.P., Schulze, T.L., Olsen, C., Bernard, W., Lissman, B. (1988). Host responses to *Borrelia burgdorferi* in dogs and horses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *539*(1), 221-234.

Bottero, E., Poggi, M. ve Viglione, M., (2006). Lesioni papulari indotte da Leishmania spp in 8 cani giovani. *Veterinaria* 1, 33–36.

Bowman, D., Little, S.E., Lorentzen, L., Shields, J., Sullivan, M.P., Carlin, E.P. (2009). Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis, Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis,* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: results of a national clinic-based serologic survey. *Veterinary Parasitology*, *160*(1-2), 138-148.

Bowman, D.D. ve Atkins, C.E. (2009). Heartworm biology, treatment, and control. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *39*(6), 1127-1158.

Bown, K.J., Lambin, X., Telford, G.R., Ogden, N.H., Telfer, S., Woldehiwet, Z., Birtles, R. J. (2008). Relative importance *of Ixodes ricinus* and *Ixodes trianguliceps* as vectors for *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in field vole *(Microtus agrestis)* populations. *Applied and Environmental Microbiology*, *74*(23), 7118-7125.

Braga, M.D.S.C.D.O., André, M.R., Freschi, C.R., Teixeira, M.C.A., Machado, R.Z. (2012). Molecular and serological detection of Ehrlichia spp. in cats on São Luís Island, Maranhão, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, *21*, 37-41.

Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *New England Journal of Medicine*, *358*(20), 2148-2159.

Breitschwerdt, E.B., Abrams-Ogg, A.C., Lappin, M.R., Bienzle, D., Hancock, S.I., Cowan, S.M., ...Hawkins, E.C. (2002). Molecular evidence supporting *Ehrlichia canis*-like infection in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *16*(6), 642-649.

Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Hancock, S.I. (1998). Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *42*(2), 362-368.

Brooks, M. B. ve Dodds, W. J. (1989). Facto IX deficiency (hemophilia B) in two male domestic short-hair cats. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*.

Brouqui, P. (2002). *Anaplasma platys (Ehrlichia platys*) infection in a dog in France: description of the case, and characterization of the agent. Revue Medicine Veterinair, 153, 85- 90.

Brügger-Andersen, T., Hetland, Ø., Pönitz, V., Grundt, H. ve Nilsen, D. W. (2007). The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction. *Thrombosis Research*, *119*(4), 415-421.

Buller, R.S., Arens, M., Hmiel, S.P., Paddock, C.D., Sumner, J.W., Rikihisa, Y., ...Storch, G.A. (1999). *Ehrlichia ewingii,* a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *New England Journal of Medicine*, *341*(3), 148-155.

Burgdorfer, W., Barbour, A.G., Hayes, S.F., Benach, J.L., Grunwaldt, E., Davis, J.P. (1982). Lyme disease-a tick-borne spirochetosis?. *Science*, *216*(4552), 1317-1319.

Caldin, M., Furlanello, T., Berto, D. ve Lubas, G. (1997). Preliminary investigations of D-dimer concentrations in normal dogs and in dogs with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *11*(2), 130.

Cândido, T. C., Perri, S. H. V., de Oliveira Gerzoschkwitz, T., Luvizotto, M. C. R. ve de Lima, V. M. F. (2008). Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay based on crude and purified antigen in the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in symptomatic and oligosymptomatic dogs. *Veterinary Parasitology*, *157*(3-4), 175-181.

Caprariis, D., Dantas-Torres, F., Capelli, G., Mencke, N., Stanneck, D., Breitschwerdt, E. B. ve Otranto, D. (2011). Evolution of clinical, haematological and biochemical findings in young dogs naturally infected by vector-borne pathogens. *Veterinary Microbiology*, *149*(1-2), 206-212.

Cardoso, L., Tuna, J., Vieira, L., Yisaschar-Mekuzas, Y., Baneth, G. (2010). Molecular detection of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from the North of Portugal. *The Veterinary Journal*, *183*(2), 232-233.

Carrade, D.D., Foley, J.E., Borjesson, D.L., Sykes, J.E. (2009). Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *23*(6), 1129-1141.

Carretón, E., Corbera, J. A., Juste, M. C., Morchón, R., Simón, F. ve Montoya-Alonso, J. A. (2011). *Dirofilaria immitis* infection in dogs: cardiopulmonary biomarker levels. *Veterinary Parasitology*, *176*(4), 313-316.

Carretón, E., Morchón, R., González-Miguel, J., Juste, M. C., Simón, F. ve Montoya-Alonso, J. A. (2013). Utility of cardiac biomarkers during adulticide treatment of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Veterinary Parasitology*, *197*(1-2), 244-250.

Carrier, M., Le Gal, G., Wells, P. S. ve Rodger, M. A. (2010). Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of İnternal Medicine*, *152*(9), 578-589.

Carver, S., Bestall, A., Jardine, A., Ostfeld, R.S. (2009). Influence of hosts on the ecology of arboviral transmission: potential mechanisms influencing dengue, Murray Valley encephalitis, and Ross River virus in Australia. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *9*(1), 51-64.

Chang, W.L., Su, W.L., Pan, M.J. (1997). Two-step PCR in the evaluation of antibiotic treatment for *Ehrlichia p*latys infection. *Journal of Veterinary Medical Science*, *59*(9), 849-851.

Checa, R., Montoya, A., Ortega, N., González-Fraga, J.L., Bartolomé, A., Gálvez, R., Miró, G. (2017). Efficacy, safety and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick dogs naturally infected with the *Babesia microti*-like piroplasm. *Parasites & Vectors*, *10*(1), 1-12.

Ciaramella, P. ve Corona, M. (2003). Canine leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 25(5), 358-369.

Ciaramella, P., De Luna, R., Cortese, L., Oliva, G., Galati, M. G. ve Persechino, A. (1995). Comportamento dell'ormone natriuretico atriale in cani con scompenso cardiaco congestizio, sottoposti a trattamento terapeutico. *Acta Medical Veterinary*, *41*, 363-373.

Ciaramella, P., Oliva, G. D., De Luna, R., Ambrosio, R., Cortese, L., Persechino, A., Scalone, A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*, *141*(21), 539-543.

Ciaramella, P., Pelagalli, A., Cortese, L., Pero, M. E., Corona, M., Lombardi, P., ... Persechino, A. (2005). Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum. Veterinary Journal, 169(3), 465-467.*

Cohn, L.A. (2003). Ehrlichiosis and related infections. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *33*(4), 863-884.

Cortadellas, O., del Palacio, M. J. F., Bayón, A., Albert, A. ve Talavera, J. (2006). Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *20*(4), 941-947.

Cortese, L., Pelagalli, A., Piantedosi, D., Mastellone, V., Manco, A., Lombardi, P., ... Avallone, L. (2006). Platelet Aggregation and Haemostatic Response in Dogs Naturally Co-infected by *Leishmania infantum* and *Ehrlichia canis*. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *53*(10), 546-548.

Costa Jr, L.M., Rembeck, K., Ribeiro, M.F.B., Beelitz, P., Pfister, K., Passos, L.M.F. (2007). Sero-prevalence and risk indicators for canine ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. *The Veterinary Journal*, *174*(3), 673-676.

Costa-Rodríguez, N., García-Rodríguez, S. N., Matos, J. I., Falcón-Cordón, Y., Morchón, R., Montoya-Alonso, J. A. ve Carretón, E. (2023). Usefulness of NT-proBNP in dogs with heartworm: could this biomarker be useful to evaluate pulmonary hypertension?. *Parasites & Vectors*, *16*(1), 292.

Costa, F.A.L., Goto, H., Saldanha, L.C.B., Silva, S.M.M.S., Sinhorini, I.L., Silva, T.C., Guerra, J.L. (2003). Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Pathology*, *40*(6), 677-684.

Cowell, R.L., Tyler, R.D., Clinkenbeard, K.D., Meinkoth, J.H. (1988). Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *192*(8), 1093-1095.

Crisman M.V. ve Scarratt W.K. (2008). Immunodeficiency Disorders in Horses. Veterinary Clinics of North America. *Equine Practice*, 24, 299-310.

Cummins, B. ve Cummins, P. (1987). Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *Journal of Molecular And Cellular Cardiology*, *19*(10), 999-1010.

Da Costa-Val, A.P., Cavalcanti, R.R., de Figueiredo Gontijo, N., Michalick, M. S. M., Alexander, B., Williams, P. ve Melo, M. N. (2007). Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis infectivity. *The Veterinary Journal*, *174*(3), 636-643.

Dambach, D.M., Smith, C.A., Lewis, R.M., Van Winkle, T.J. (1997). Morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Veterinary Pathology*, *34*(2), 85-96.

Dantas-Torres, F. (2008). The brown dog tick, Rhipicephalus sanguineus (Latreille, 1806)(Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Veterinary Parasitology*, *152*(3-4), 173-185.

De la Fuente, J., Torina, A., Naranjo, V., Nicosia, S., Alongi, A., La Mantia, F., Kocan, K. M. (2006). Molecular characterization of *Anaplasma platys* strains from dogs in Sicily, Italy. *BMC Veterinary Research*, *2*(1), 1-5.

De Luna, R., Oliva, G., Galati, M.G., Ciaramella, P. ve Persechino, A. (1992). Il fattore natriuretico atriale in condizioni normali e patologiche nel cane (Atrial natriuretic factor in normal and pathologic conditions in dog). *Acta Medical Veterinary*, *38*, 221-227.

Denerolle, P., Bourdoiseau, G. (1999). Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniasis (96 cases). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *13*(5), 413-415.

Deniz, A. (1995). *Einzelfaktorempfindlichkeit der Thromboplastinzeit und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei der Katze* (Doctoral dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover).

Deniz, A., Mischke, R. ve Nolte, I. (1995). Eignung der aktiviertcn partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) als Screemnglesl fgering- bis mittelgradige Ge· rinnungsfaktorverminderung bei der Katze. Deutcland Tieranzlische Woschr, 102-206.

Desjeux, P. (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative İmmunology, Microbiology and İnfectious Diseases*, *27*(5), 305-318.

Diniz, P. P. V. D. P., De Morais, H. S. A., Breitschwerdt, E.B. ve Schwartz, D.S. (2008). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(5), 1136-1143.

Diniz, P.P., Breitschwerdt, E.B. (2013). *Anaplasma phagocytophilum* infection (canine granulocytotropic anaplasmosis). *Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*, 244.

Dodds WJ. (1989) Hemostasis. In: Kaneko JJ (Edt), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals,* 4th edition. San Diego, USA, Academic Press, s 274-325.

Dolci, A. ve Panteghini, M. (2006). The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clinica Chimica Acta*, *369*(2), 179-187.

Du Clos, T.W. (2000). Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*, *32*(4), 274-278.

Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A.C., Häggström, J. ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, *5*(2), 7-19.

Dumanlı, N. Ve Karaer, Z., (2010), *Veteriner Protozooloji*, Birinci Baskı, Medisan Yayınevi,Ankara.

Dumler, J.S., Barbet, A.F., Bekker, C.P., Dasch, G.A., Palmer, G.H., Ray, S.C., ... Rurangirwa, F.R. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia,

descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and'HGE agent'as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila.*International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *51*(6), 2145-2165.

Dunn, M.E., Coluccio, D., Hirkaler, G., Mikaelian, I., Nicklaus, R., Lipshultz, S.E., ... Geng, W. (2011). The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. *Toxicological Sciences*, *123*(2), 368-373.

Ebani, V.V., Verin, R., Fratini, F., Poli, A., Cerri, D. (2011). Molecular survey of *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia c*anis in red foxes (*Vulpes vulpes*) from central Italy. *Journal of Wildlife Diseases*, *47*(3), 699-703.

Eberts, M.D., Vissotto de Paiva Diniz, P.P., Beall, M.J., Stillman, B.A., Chandrashekar, R., Breitschwerdt, E.B. (2011). Typical and atypical manifestations of *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *47*(6), e86-e94.

Eddlestone, S.M., Neer, T.M., Gaunt, S.D., Corstvet, R., Gill, A., Hosgood, G., ... Breitschwerdt, E.B. (2006). Failure of imidocarb dipropionate to clear experimentally induced *Ehrlichia canis* infection in dogs. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *20*(4), 840-844.

Edirimanne, E.R.K.V., Ariyarathna, H.S., Beijerink, N.J. ve Silva, D.D. (2014). Latest clinical manifestations of canine ehrlichiosis:" the pup killer"-a preliminary communication. Wayamba Journal of Animal Science ,2012-578X, 880-892.

Edman, J.D. (2004). Arthropod transmission of vertebrate parasites. *Medical Entomology* .151-163. Springer, Dordrecht.

Egenvall, A., Bjöersdorff, A., Lilliehöök, L., Olsson Engvall, E., Karlstam, E., Artursson, K., Gunnarsson, A. (1998). Early manifestations of granulocytic ehrlichiosis in dogs inoculated experimentally with a Swedish Ehrlichia species isolate. *Veterinary Record*, *143*(15), 412-417.

Egenvall, A., Lilliehöök, I., Karlstam, E., Bjöersdorff, A., Olsson Engvall, E., Artursson, K., Gunnarsson, A. (2000). Detection of granulocytic Ehrlichia species DNA by PCR in persistently infected dogs. *Veterinary Record*, *146*(7), 186-190.

Egenvall, A.E., Hedhammar, Å.A., Bjöersdorff, A.I. (1997). Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden. *Veterinary Record*, *140*(9), 222-226.

Elhamiani-Khatat, S., Defauw, P., Marynissen, S., Van de Maele, I., Van Dongen, A. ve Daminet, S. (2015). Exposure to *Anaplasma phagocytophilum* in two dogs in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, *84*(1).

Estrada-Peña, A., Farkas, R., Jaenson, T.G., Koenen, F., Madder, M., Pascucci, I., ... Jongejan, F. (2013). Association of environmental traits with the geographic ranges of ticks (Acari: Ixodidae) of medical and veterinary importance in the western Palearctic. A digital data set. *Experimental and Applied Acarology*, *59*(3), 351-366.

Ettinger S, Lusk R. (1989) Echocardiographic techniques in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26(5), 473-488.

Everse, S.J., Spraggon, G., Veerapandian, L., Riley, M. ve Doolittle, R.F. (1998). Crystal structure of fragment double-D from human fibrin with two different bound ligands. *Biochemistry*, *37*(24), 8637-8642.

Feldman, B.F. (1992). Diagnostic approaches to coagulation and fibrinolytic disorders. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), 7(4), 315-322.

Fernández-Bellon, H., Solano-Gallego, L., Bardagí, M., Alberola, J., Ramis, A., Ferrer, L. (2006). Immune response to *Leishmania infantum* in healthy horses in Spain. *Veterinary Parasitology*, *135*(2), 181-185.

Ferreira, T.M.V., Oliveira, A.T.C., de Carvalho, V.M., Pinheiro, A.D.N., de Carvalho Sombra, T.C.F., Ferreira, T.C., ... Nunes-Pinheiro, D.C.S. (2021). Leukocytes and Albumin in Canine leishmaniasis. *Acta Scientiae Veterinariae*, *49*.

Ferrer, L., Rabanal, R., Fondevila, D., Ramos, J.A., Domingo, M. (1988). Skin lesions in canine leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, *29*(6), 381-388.

Fishbein, D.B., Dawson, J.E., Robinson, L.E. (1994). Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Annals of Internal Medicine*, *120*(9), 736-743.

Fishman, Z., Gonen, L., Harrus, S., Strauss-Ayali, D., King, R., Baneth, G. (2004). A serosurvey of *Hepatozoon canis* and *Ehrlichia canis* antibodies in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) from Israel. *Veterinary Parasitology*, *119*(1), 21-26.

Font, A., Closa, J.M., Molina, A. ve Mascort, J. (1993). Thrombosis and nephritic syndrome in a dog with visceral leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, *34*(9), 466-470.

Font, A., Gines, C., Closa, J.M. ve Mascort, J. (1994). Visceral leishmaniasis and disseminated intravascular coagulation in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *204*(7), 1043-1044.

Foppa, M., Duncan, B.B. ve Rohde, L.E. (2005). Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy?. *Cardiovascular Ultrasound*, *3*(1), 1-13.

Fourie, J.J., Stanneck, D., Luus, H.G., Beugnet, F., Wijnveld, M., Jongejan, F. (2013). Transmission of *Ehrlichia canis* by Rhipicephalus sanguineus ticks feeding on dogs and on artificial membranes. *Veterinary Parasitology*, *197*(3-4), 595-603.

Fox, P.R., Oyama, M.A., Reynolds, C., Rush, J.E., DeFrancesco, T.C., Keene, B.W., ... Hogan, D.F. (2009). Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, *11*, S51-S61.

Freitas, J.C.C.D., Nunes-Pinheiro, D.C.S., Lopes Neto, B.E., Santos, G.J.L., Abreu, C.R.A.D., Braga, R.R., ... Oliveira, L.F.D. (2012). Clinical and laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *45*, 24-29.

Fritz, C.L. (2009). Emerging tick-borne diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *39*(2), 265-278.

Futse, J.E., Ueti, M.W., Knowles Jr, D.P., Palmer, G.H. (2003). Transmission of *Anaplasma marginale* by *Boophilus microplus*: retention of vector competence in the absence of vector-pathogen interaction. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(8), 3829-3834.

Ganguly, S., Mukhopadhayay, S.K. (2008). Tick-borne ehrlichiosis infection in human beings. *Journal of Vector Borne Disease*, *45*(4), 273-280.

Gaunt, S.D., Beall, M.J., Stillman, B.A., Lorentzen, L., Diniz, P.P.V.P., Chandrashekar, R., Breitschwerdt, E.B. (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors*, *3*(1), 33.

Gavgani, A.M., Hodjati, M.H., Mohite, H., Davies, C.R. (2002). Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matchedcluster randomised trial. *The Lancet*, *360*(9330), 374-379.

Gentry, P.A. ve Cooper, M.L. (1979). Reagent dependent variability of plasma clotting times in the cat. *Feline Practice*, 9.

Gianfranchesco Filippi, M., de Castro Ferreira Lima, M., Paes, A.C., Sarita Cruz Aleixo, A., Oba, E., Ferreira de Souza, F., ... Gomes Lourenço, M.L. (2019). Evaluation of

heart rate variability and behavior of electrocardiographic parameters in dogs affected by chronic Monocytic Ehrlichiosis. *PLoS One*, *14*(5), e0216552.

Giunchetti, R.C., Martins-Filho, O.A., Carneiro, C.M., Mayrink, W., Marques, M.J., Tafuri, W.L., Reis, A.B. (2008). Histopathology, parasite density and cell phenotypes of the popliteal lymph node in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary İmmunology and İmmunopathology*, *121*(1-2), 23-33.

Goldman, L.E., Sahlas, D.J. ve Sami, M. (1999). A case of thyrotoxicosis and reversible systolic cardiac dysfunction. *The Canadian Journal of Cardiology*, *15*(7), 811-814.

Gökçe, E., Kırmızıgül, A.H., Taşçı, G.T., Uzlu, E., Gündüz, N. ve Vatansever, Z.(2013). Türkiye'de köpeklerde *Babesia canis canis'* in klinik ve parazitolojik olarak ilk tespiti. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 19*(4), 717-720.

Gramiccia, M. ve Gradoni, L. (2005). The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*, *35*(11-12), 1169-1180.

Granick, J.L., Armstrong, P.J., Bender, J.B. (2009). *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs: 34 cases (2000–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *234*(12), 1559-1565.

Gray, J., Dantas-Torres, F., Estrada-Peña, A., Levin, M. (2013). Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Ticks and tick-borne diseases*, *4*(3), 171-180.

Gray, J.S., Dautel, H., Estrada-Peña, A., Kahl, O., Lindgren, E. (2009). Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on İnfectious Diseases*, *2009*(1), 593232.

Green, R.A. (1989). Hemostatic disorders: coagulopathies and thrombotic disorders. *Textbook Of Veterinary İnternal Medicine. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company*, 2246-2261.

Greene C.E., Straubinger R.K.(2006). Borreliosis. In: Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2006. p. 417–35.

Greene, C.E., Tsang, V.C., Prestwood, A.K. ve Meriwether, E.A. (1981). Coagulation studies f plasmas from healthy domesticated animals and persons. *American Journal of Veterinary Research*, *42*(12), 2170-2177.

Greene, R.T. (1991). Canine Lyme borreliosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *21*(1), 51-64.

Greene, R.T., Levine, J.F., Breitschwerdt, E.B., Walker, R.L., Berkhoff, H.A., Cullen, J., Nicholson, W.L. (1988). Clinical and serologic evaluations of induced *Borrelia burgdorferi* infection in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *49*(6), 752-757.

Greig, B., Armstrong, P.J. (2006). Canine granulocytotropic anaplasmosis (*A. phagocytophilum* infection). *Infectious Diseases of The Dog and Cat*, *3*, 219-224.

Griffin, A., Callan, M.B., Shofer, F.S. ve Giger, U. (2003). Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage. *American Journal of Veterinary Research*, *64*(12), 1562-1569.

Grisi, L., Leite, R.C., Martins, J.R.D.S., Barros, A.T.M.D., Andreotti, R., Cançado, P.H.D., ... Villela, H.S. (2014). Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, *23*, 150-156.

Groen, J., Koraka, P., Nur, Y., Avsic-Zupanc, T., Goessens, W., Ott, A., Osterhaus, A.D.M.E. (2002). Serologic evidence of ehrlichiosis among humans and wild animals in The Netherlands. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *21*(1), 46-49.

Gugjoo, M.B., Hoque, M., Saxena, A.C., Zama, M.S., Dey, S. (2014). Reference values of M-mode echocardiographic parameters and indices in conscious Labrador Retriever dogs. *Iranian Journal of Veterinary Research,* 15(4), 341.

Gutiérrez, C.N., Martínez, M., Sánchez, E., De Vera, M., Rojas, M., Ruiz, J., Triana-Alonso, F.J. (2008). Cultivation and molecular identification of *Ehrlichia canis* and *Ehrlichia chaffeensis* from a naturally co-infected dog in Venezuela. *Veterinary Clinical Pathology*, *37*(3), 258-265.

Gültekin, M. (2018). Vektör Aracılıklı Enfeksiyöz Hastalıklar. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinaryt Science Internal Medicine-Special Topics*, *4*(1), 57-62.

Halbig, P., Hodjati, M.H., Mazloumi-Gavgani, A.S., Mohite, H., Davies, C.R. (2000). Further evidence that deltamethrin-impregnated collars protect domestic dogs from sandfly bites. *Medical and Veterinary Entomology*, *14*(2), 223-226.

Halperin J.J.(2008) Nervous system Lyme disease. *Infectious Disease Clinics of North America,* 22(2): 261–74.

Halvorsen, S., Seljeflot, I., Weiss, T., Bøhmer, E. ve Arnesen, H. (2012). Inflammatory and thrombotic markers in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with

thrombolysis and early PCI: a NORDISTEMI substudy. *Thrombosis Research*, *130*(3), 495-500.

Harrus, S., Alleman, A.R., Bark, H., Mahan, S.M., Waner, T. (2002). Comparison of three enzyme-linked immunosorbant assays with the indirect immunofluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, *86*(4), 361-368.

Harrus, S., Day, M.J., Waner, T. ve Bark, H. (2001). Presence of immune-complexes, and absence of antinuclear antibodies, in sera of dogs naturally and experimentally infected with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, *83*(4), 343-349.

Harrus, S., Kass, P.H., Klement, E., Waner, T. (1997). Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *Veterinary Record*, *141*(14), 360-363.

Harrus, S., Kenny, M., Miara, L., Aizenberg, I., Waner, T., Shaw, S. (2004). Comparison of simultaneous splenic sample PCR with blood sample PCR for diagnosis and treatment of experimental *Ehrlichia canis* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *48*(11), 4488-4490.

Harrus, S., Waner, T., Aizenberg, I., Bark, H. (1998b). Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis: evaluation of a 6-week course. *Journal of Clinical Microbiology*, *36*(7), 2140-2142.

Harrus, S., Waner, T., Aizenberg, I., Foley, J.E., Poland, A.M., Bark, H. (1998a). Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with Ehrlichia Canis. *Journal of Clinical Microbiology*, *36*(1), 73-76.

Hart, S.W. ve Nolte, I. (1994). Hemostatic disorders in feline immunodeficiency virus-seropositive cats. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *8*(5), 355-362.

Harvey, J.W., Greene, C.G. (2006). Thrombocytotrophic anaplasmosis (*A. platys [E. platys*] infection). *Greene CE. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 3rd edition. St. Louis: Elsevier*, 229-231.

Harvey, J.W., Simpson, C.F., Gaskin, J.M. (1978). Cyclic thrombocytopenia induced by a Rickettsia-like agent in dogs. *Journal of Infectious Diseases*, *137*(2), 182-188.

Hegarty, B.C., Maggi, R.G., Koskinen, P., Beall, M.J., Eberts, M., Chandrashekar, R., Breitschwerdt, E.B. (2012). *Ehrlichia muris* infection in a dog from Minnesota. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *26*(5), 1217-1220.

Hellstern, P., Oberfrank, K., Köhler, M., Heinkel, K. ve Wenzel, E. (1989). Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) als Screeningtest für leichte

Gerinnungsfaktorenmängel—Untersuchungen zur Sensitivität von verschiedenen Reagenzien. *LaboratoriumsMedizin/Journal of Laboratory Medicine*, *13*(3), 83-86.

Honse, C.O., Figueiredo, F.B., Alencar, N.X., Fátima Madeira, M.D., Gremião, I.D. ve Schubach, T.M. (2013). Disseminated intravascular coagulation in a dog naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* from Rio de Janeiro–Brazil. *BMC Veterinary Research*, *9*, 1-5.

Horowitz, H.W., Aguero-Rosenfeld, M., Dumler, J.S., McKenna, D.F., Hsieh, T.C., Wu, J., Wormser, G.P. (1998). Reinfection with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Annals of İnternal Medicine*, *129*(6), 461-463.

Hovius, J.W., Hovius, K.E., Oei, A., Houwers, D.J., van Dam, A.P. (2000). Antibodies against specific proteins of and immobilizing activity against three strains of *Borrelia burgdorfe*ri *sensu lato* can be found in symptomatic but not in infected asymptomatic dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, *38*(7), 2611-2621.

Hubálek, Z. (2009). Epidemiology of Lyme borreliosis. *Lyme Borreliosis*, *37*, 31-50.

Irwin, P.J. (2014). It shouldn't happen to a dog or a veterinarian: clinical paradigms for canine vector-borne diseases. *Trends in Parasitology*, *30*(2), 104-112.

Ismail, N., Bloch, K.C., McBride, J.W. (2010). Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clinics in Laboratory Medicine*, *30*(1), 261-292.

İnci, A. ve Düzlü, Ö. (2009). Vektörler ve vektörlerle bulaşan hastalıklar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *6*(1), 53-6.

Jaenson, T.G., Jaenson, D.G., Eisen, L., Petersson, E., Lindgren, E. (2012). Changes in the geographical distribution and abundance of the tick Ixodes Ricinus during the past 30 years in Sweden. *Parasites & Vectors*, *5*(1), 1-15.

Jaheen, A.H., Kubesy, A.A., Rakha, G.M., Salem, S.I. ve El-Sherif, M.A. (2022). Diagnostic value of procalcitonin, C-reactive protein, and leukocyte count in canine Ehrlichiosis and canine demodicosis. *Comparative Clinical Pathology*, *31*(3), 529-536.

Janjić, F., Spariosu, K., Radaković, M., Andrić, J.F., Beletić, A. ve Filipović, M.K. (2024). Age, sex and breed effect on laboratory parameters in natural *Babesia canis* infection. *Veterinary Parasitology*, *329*, 110197.

Januzzi Jr, J.L., Camargo, C.A., Anwaruddin, S., Baggish, A.L., Chen, A.A., Krauser, D.G., ... Lewandrowski, K.B. (2005). The N-terminal ProBNP investigation of dyspnea in

the emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*, *95*(8), 948-954.

Johnson, R.C., Kodner, C. ve Russell, M (1986). Passive immunization of hamsters against experimental infection with the Lyme disease spirochete. *Infection and İmmunity*, *53*(3), 713-714.

Kebapcilar, A.G., Kulaksizoglu, M., Ipekci, S.H., Korkmaz, H., Kebapcilar, L., Akyurek, F., ... Gonen, M.S. (2013). Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *288*, 207-212.

Kelly, P.J., Matthewman, L.A., Brouqui, P., Raoult, D. (1998). Lack of susceptibility of *Ehrlichia canis* to imidocarb dipropionate in vitro. *Journal of the South African Veterinary Association*, *69*(2), 55-56.

Keysary, A., Waner, T., Rosner, M., Warner, C.K., Dawson, J.E., Zass, R., ... Harrus, S. (1996). The first isolation, in vitro propagation, and genetic characterization of *Ehrlichia canis* in Israel. *Veterinary Parasitology*, *62*(3-4), 331-340.

Killick-Kendrick, R. (1999). The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clinics in Dermatology*, *17*(3), 279-289.

Killick-Kendrick, R., Killick-Kendrick, M., Focheux, C., Dereure, J., Puech, M.P., Cadiergues, M.C. (1997). Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *Medical and Veterinary Entomology*, *11*(2), 105-111.

Kittelson MD ve Kienle RD. (1998). *Echocardiography.* In: *Small Animal Cardiovascular Medicine.* Kittelson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998, 95–117.

Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. ve Yilmaz, Z., (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, *51*(9), 478-483.

Koenig, W. (1998). Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *European Heart Journal*, *19*, C39-43.

Kohn, B., Galke, D., Beelitz, P., Pfister, K. (2008). Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, 22(6), 1289-1295.

Kohn, B., Silaghi, C., Galke, D., Arndt, G., Pfister, K. (2011). Infections with *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in Germany. *Research in Veterinary Science*, *91*(1), 71-76.

Kontos, V.I., Papadopoulos, O., French, T.W. (1991). Natural and experimental canine infections with a Greek strain of *Ehrlichia platys*. *Veterinary Clinical Pathology*, *20*(4), 101-105.

Koutınas, A.F., Scott, D.W., Kantos, V., Lekkas, S. (1992). Skin lesions in canine leishmaniasis (Kala-Azar): a clinical and histopathological study on 22 spontaneous cases in Greece. *Veterinary Dermatology*, *3*(3), 121-130.

Koutinas, A.F., Polizopoulou, Z.S., Saridomichelakis, M.N., Argyriadis, D., Fytianou, A., Plevraki, K.G. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, *35*(5), 376-383.

Lang, H. ve Würzburg, U. (1982). Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clinical Chemistry*, *28*(7), 1439-1447.

Lee, T.R., Hwang, S.H., Seo, K.W. ve Song, K.H. (2020). Evaluation of Serum NT-proBNP and Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Heartworm Disease. *Journal of Veterinary Clinics*, *37*(6), 311-316.

LeishVet. (2016). *A Brief for the practising veterinarian*, 2nd edition. https://www.leishvet.org/ adresinden erişildi.

Lester, S.J., Tajik, A.J., Nishimura, R.A., Oh, J.K., Khandheria, B.K. ve Seward, J.B. (2008). Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(7), 679-689.

Levine, J.F. (1995). Ixodes-borne Borrelia spp infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *207*(6), 769-775.

Levy, S.A. ve Duray, P.H. (1988). Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi:* similarity to human Lyme carditis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *2*(3), 138-144.

Lin, M.Y., Huang, H.P. (2010). Use of a doxycycline-enrofloxacin-metronidazole combination with/without diminazene diaceturate to treat naturally occurring canine babesiosis caused by *Babesia gibsoni*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *52*(1), 1-4.

Linklater, A. (2016). Coagulation. *Monitoring and Intervention for the Critically Ill Small Animal: The Rule of 20*, 137-156.

Liquori, M.E., Christenson, R.H., Collinson, P.O. ve Defilippi, C.R. (2014). Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry*, *47*(6), 327-337.

Little, S.E. (2010). Ehrlichiosis and anaplasmosis in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *40*(6), 1121-1140.

Littman M.P. (2003). Canine borreliosis. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practise* ;33(4): 827–62.

Littman, M.P., Goldstein, R.E., Labato, M.A., Lappin, M.R., Moore, G.E. (2006). ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *20*(2), 422-434.

Logigian, E.L., Kaplan, R.F., Steere, A.C. (1999). Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *The Journal of Infectious Diseases*, *180*(2), 377-383.

López-Peña, M., Alemañ, N., Muñoz, F., Fondevila, D., Suárez, M.L., Goicoa, A., Nieto, J.M. (2009). Visceral leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: a case report. Acta Veterinaria Scandinavica, 51, 1-3.

Lowe, G.D.O., Sweetnam, P.M., Yarnell, J.W.G., Rumley, A., Rumley, C., Bainton, D. ve Ben-Shlomo, Y. (2004). C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *24*(10), 1957-1962.

M.E., Koutinas, A.F., Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Billinis, C.D., Leontides, L.S. ve Kontos, V.S. (2004). Chronic canine ehrlichiosis (*Ehrlichia canis):* a retrospective study of 19 natural cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(3), 174-184.

Maggi, R.G., Birkenheuer, A.J., Hegarty, B.C., Bradley, J.M., Levy, M.G., Breitschwerdt, E.B. (2014). Comparison of serological and molecular panels for diagnosis of vector-borne diseases in dogs. *Parasites & Vectors*, *7*(1), 1-9.

Maia, C., Ramos, C., Coimbra, M., Bastos, F., Martins, Â., Pinto, P., …, Campino, L. (2014). Bacterial and protozoal agents of feline vector-borne diseases in domestic and stray cats from southern Portugal. *Parasites & Vectors*, *7*(1), 1-8.

Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., ... McCullough, P.A. (2002). Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New England Journal of Medicine*, *347*(3), 161-167.

Mak, J.W. (2007). *Epidemiology of lymphatic filariasis*. In *Ciba Foundation Symposium 127-Filariasis: Filariasis: Ciba Foundation Symposium 127* (pp. 5-14). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Manna, L., Vitale, F., Reale, S., Picillo, E., Neglia, G., Vescio, F., Gravino, A.E. (2009). Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *The Veterinary Journal*, *182*(3), 441-445.

Maretzki, C.H., Fisher, D.J., Greene, C.E. (1994). Granulocytic ehrlichiosis and meningitis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *205*(11), 1554-1556.

Maroli, M., Mizzoni, V., Siragusa, C., D'orazi, A., Gradoni, L. (2001). Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. *Medical and Veterinary Entomology*, *15*(4), 358-363.

Martín-Sánchez, J., Acedo, C., Muñoz-Pérez, M., Pesson, B., Marchal, O., Morillas-Márquez, F. (2007). Infection by *Leishmania infantum* in cats: epidemiological study in Spain. *Veterinary Parasitology*, *145*(3-4), 267-273.

Martin, A.R., Brown, G.K., Dunstan, R.H., Roberts, T.K. (2005). Anaplasma platys: an improved PCR for its detection in dogs. *Experimental Parasitology*, *109*(3), 176-180.

Matthewman, L.A., Kelly, P.J., Brouqui, P., Raoult, D. (1994). Further evidence for the efficacy of imidocarb dipropionate in the treatment of *Ehrlichia canis* infections. *Journal of the South African Veterinary Association*, *65*(3), 104-107.

Maurin, M., Bakken, J.S., Dumler, J.S. (2003). Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *47*(1), 413-415.

Mazepa, A.W., Kidd, L.B., Young, K.M., Trepanier, L.A. (2010). Clinical presentation of 26 *Anaplasma phagocytophilum*-seropositive dogs residing in an endemic area. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *46*(6), 405-412.

McClure, J.C., Crothers, M.L., Schaefer, J.J., Stanley, P.D., Needham, G.R., Ewing, S.A., Stich, R.W. (2010). Efficacy of a doxycycline treatment regimen initiated during three different phases of experimental ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(12), 5012-5020.

Medlock, J.M., Hansford, K.M., Bormane, A., Derdakova, M., Estrada-Peña, A., George, J.C., ...Van Bortel, W. (2013). Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasites & Vectors*, *6*(1), 1-11.

Mencke, N., Volf, P., Volfova, V., Stanneck, D. (2003). Repellent efficacy of a combination containing imidacloprid and permethrin against sand flies *(Phlebotomus papatasi*) in dogs. *Parasitology Research*, *90*(3), 108-111.

Meral, Y., Bakırel, U. ve Çakıroğlu, D. (2007). Echocardiographic Diagnosis of Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) in a Dog. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, (3), 1-10.

Mettler, M., Grimm, F., Capelli, G., Camp, H., Deplazes, P. (2005). Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays, an immunofluorescent-antibody test, and two rapid tests (immunochromatographic-dipstick and gel tests) for serological diagnosis of symptomatic and asymptomatic Leishmania infections in dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, *43*(11), 5515-5519.

Mircean, M., Ionică, A.M., Mircean, V., Györke, A., Codea, A.R., Tăbăran, F.A., ... Dumitrache, M.O. (2017). Clinical and pathological effects of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in a dog with a natural co-infection. *Parasitology International*, *66*(3), 331-334.

Miro, G., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Oliva, G., Baneth, G. (2008). Canine leishmaniosis–new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends in Parasitology*, *24*(8), 371-377.

Miró, G., Gallego, L.M.S. (2012). *Enfermedades vectoriales del perro y del gato. ed. Barcelona (ES).*

Miró, G., Gálvez, R., Mateo, M., Montoya, A., Descalzo, M.A., Molina, R. (2007). Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Veterinary Parasitology*, *143*(3-4), 375-379.

Miró, G., Montoya, A., Roura, X., Gálvez, R., Sainz, A. (2013). Seropositivity rates for agents of canine vector-borne diseases in Spain: a multicentre study. *Parasites & Vectors*, *6*(1), 1-9.

Moise NS ve Fox PR.(1999). *Echocardiography and Doppler imaging. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn. Fox P R, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia Saunders, 1999, 130–171.

Molina, R., Lohse, J.M., Nieto, J. (2001). Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, *2*(3), 261-267.

Monath T.P. (1989). *The Arboviruses:Epidemiology and Ecology*. Fifth Edition. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp.1-319.

Moreira, M.A.B., Luvizotto, M.C.R., Garcia, J.F., Corbett, C.E.P., Laurenti, M.D. (2007). Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Veterinary Parasitology*, *145*(3-4), 245-252.

Moreno, P. (1999). Evaluation of secondary haemostasis in canine leishmaniasis. *Veterinary Record*, *144*(7), 169-169.

Muir, P., Oldenhoff, W.E., Hudson, A.P., Manley, P.A., Schaefer, S.L., Markel, M.D., Hao, Z. (2007). Detection of DNA from a range of bacterial species in the knee joints of dogs with inflammatory knee arthritis and associated degenerative anterior cruciate ligament rupture. *Microbial Pathogenesis*, *42*(2-3), 47-55.

Murray, H.W., Berman, J.D., Davies, C.R., Saravia, N.G. (2005). Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, *366*(9496), 1561-1577.

Mylonakis, M.E., Papaioannou, N., Saridomichelakis, M.N., Koutinas, A.F., Billinis, C., Kontos, V.I. (2005). Cytologic patterns of lymphadenopathy in dogs infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Clinical Pathology*, *34*(3), 243-247.

Naranjo, C., Fondevila, D., Leiva, M., Roura, X., Peña, T. (2005). Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, *133*(1), 37-47.

Neer, T.M., Breitschwerdt, E.B., Greene, R.T., Lappin, M.R. (2002). Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *16*(3), 309-315.

Nefedova, V.V., Korenberg, E.I., Gorelova, N.B., Kovalevskii, Y.V. (2004). Studies on the transovarial transmission of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the taiga tick *Ixodes persulcatus*. *Folia Parasitologica*, *51*(1), 67.

Nelson, O. L., Andreasen, C. ve Ware, W.A. (2000). The role of D-dimer to detect thromboembolic disease in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *14*(380), 638-644.

Nicholson, W.L., Allen, K.E., McQuiston, J.H., Breitschwerdt, E.B., Little, S.E. (2010). The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends in Parasitology*, *26*(4), 205-212.

Nijhof, A.M., Bodaan, C., Postigo, M., Nieuwenhuijs, H., Opsteegh, M., Franssen, L., ... Jongejan, F. (2007). Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *7*(4), 585-596.

Nilsson, I., Von Rosen, I.A. (1996). Serum antibodies against Bovrelia 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*(7-8), 907-914.

Noli, C.Auxilia, S.T. (2005). Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Veterinary Dermatology*, *16*(4), 213-232.

Nuttall P.A. (2009). *Molecular characterization of tick-virus interactions.* Front Biosci, 14: 2466-2483.

Nyindo, M., Huxsoll, D.L., Ristic, M., Kakoma, I., Brown, J.L., Carson, C.A., Stephenson, E.H. (1980). Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd Dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia c*anis. *American Journal of Veterinary Research*, *41*(2), 250-254.

O'Brien, P.J. (2008). Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*, *245*(3), 206-218.

O'Brien, R.T. ve Holmes, S.P. (2007). Recent advances in ultrasound technology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *22*(3), 93-103.

Ogden, N.H., Nuttall, P.A., Randolph, S.E. (1997). Natural Lyme disease cycles maintained via sheep by co-feeding ticks. *Parasitology*, *115*(6), 591-599.

Oldgren, J., Linder, R., Grip, L., Siegbahn, A. ve Wallentin, L. (2001). Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *21*(6), 1059-1064.

Ordeix, L., Solano-Gallego, L.A.I.A., Fondevila, D., Ferrer, L., Fondati, A. (2005). Papular dermatitis due to Leishmania spp. infection in dogs with parasite-specific cellular immune responses. *Veterinary Dermatology*, *16*(3), 187-191.

Ordway, G.A. ve Garry, D.J. (2004). Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *Journal of Experimental Biology*, *207*(20), 3441-3446.

Otranto, D., Dantas-Torres, F. ve Breitschwerdt, E.B. (2009). Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: part one. *Trends in Parasitology*, *25*(4), 157-163.

Otranto, D., Paradies, P., Lia, R.P., Latrofa, M.S., Testini, G., Cantacessi, C., ... Stanneck, D. (2007). Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the

prevention of leishmaniasis in kennelled dogs in an endemic area. *Veterinary Parasitology*, *144*(3-4), 270-278.

Otranto, D., Testini, G., Dantas-Torres, F., Latrofa, M.S., Diniz, P.P.V.D.P., de Caprariis, D., ... Breitschwerdt, E.B. (2010). Diagnosis of canine vector-borne diseases in young dogs: a longitudinal study. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(9), 3316-3324.

Oyama, M.A., Fox, P.R., Rush, J.E., Rozanski, E.A. ve Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *232*(10), 1496-1503.

Özkan, S. (2017). *Canine visceral leishmaniasisin farklı evrelerinde konvensiyonel rutin koagülasyon profili ile D-dimer konsantrasyonunun değerlendirilmesi*, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın.

Pachner, A.R., Steiner, I. (2007). Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *The Lancet Neurology*, *6*(6), 544-552.

Papadogiannakis, E.I., Koutinas, A.F., Saridomichelakis, M.N., Vlemmas, J., Lekkas, S., Karameris, A., Fytianou, A. (2005). Cellular immunophenotyping of exfoliative dermatitis in canine leishmaniosis *(Leishmania infantum*). *Veterinary İmmunology and İmmunopathology*, *104*(3-4), 227-237.

Pasa, S., Ural, K. ve Gultekin, M. (2017). Interpretation of coagulation tendency contributing to thrombosis in vector-borne diseases (Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Leishmaniosis, and Dirofilariasis) among dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, *45*, 7-7.

Patz J.A., Thaddeus K.G, Geller N., Vittor A.Y.(2000). Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *International Journal for Parasitology*, 30: 1395-1405.

Peña, M.T., Naranjo, C., Klauss, G., Fondevila, D., Leiva, M., Roura, X., ...Dubielzig, R.R. (2008). Histopathological features of ocular leishmaniosis in the dog. *Journal of Comparative Pathology*, *138*(1), 32-39.

Pena, M.T., Roura, X., Davidson, M.G. (2000). Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993–1998). *Veterinary Ophthalmology*, *3*(1), 35-41.

Pereira, C.P.M., Oliveira, P.R., Furquim, K.C.S., Bechara, G.H., Camargo-Mathias, M.I. (2009). Effects of fipronil (active ingredient of Frontline®) on salivary gland cells of *Rhipicephalus sanguineus* females (Latreille, 1806)(Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, *166*(1-2), 124-130.

Perez, M., Bodor, M., Zhang, C., Xiong, Q. ve Rikihisa, Y. (2006). Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1078(1), 110-117.

Perille, A.L., Matus, R.E. (1991). Canine ehrlichiosis in six dogs with persistently increased antibody titers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *5*(3), 195-198.

Petanides, T.A., Koutinas, A.F., Mylonakis, M.E., Day, M.J., Saridomichelakis, M.N., Leontides, L.S., Mischke, R., Diniz, P., Breitschwerdt, E.B., Kritsepi, M., Garipidou, V.A., Koutinas, C.K., Lekkas, S. (2008). Factors associated with the occurrence of epistaxis in natural canine leishmaniasis *(Leishmania infantum*). Journal of Veterinary Internal Medicine. 22, 866–872.

Price, J.E., Dolan, T.T. (1980). A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. *The Veterinary Record*, *107*(12), 275-277.

Pritt, B.S., Sloan, L.M., Johnson, D.K.H., Munderloh, U.G., Paskewitz, S.M., McElroy, K.M., Eremeeva, M.E. (2011). Emergence of a new pathogenic Ehrlichia species, Wisconsin and Minnesota, 2009. *New England Journal of Medicine*, *365*(5), 422-429.

Rallis, T., Day, M.J., Saridomichelakis, M.N., Adamama-Moraitou, K.K., Papazoglou, L., Fytianou, A.,.. ,Koutinas, A.F. (2005). Chronic hepatitis associated with canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. *Journal of Comparative Pathology*, *132*(2-3), 145-152.

Ravnik, U., Tozon, N., Strasek, K., Zupanc, T.A. (2009). Clinical and haematological features in *Anaplasma phagocytophilum* seropositive dogs. *Clinical Microbiology and Infection*, *15*, 39-40.

Reef V. (1991). Advances in diagnostic ultrasonography, Veterinary Clinics North America: Equine Practise, 7:451–466.

Reef, V.B. (1990). Echocardiographic examination in the horse: the basics. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12(9), 1312-1319.

Reis, A.B., Martins-Filho, O.A., Teixeira-Carvalho, A., Carvalho, M.G., Mayrink, W., França-Silva, J.C., ... Corrêa-Oliveira, R. (2006). Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. *Research in Veterinary Science*, *81*(1), 68-75.

Reis, A.B., Teixeira-Carvalho, A., Vale, A.M., Marques, M.J., Giunchetti, R.C., Mayrink, W.,...Martins-Filho, O.A. (2006). Isotype patterns of immunoglobulins: hallmarks

for clinical status and tissue parasite density in Brazilian dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi. *Veterinary İmmunology and İmmunopathology*, *112*(3-4), 102-116.

Ricchiuti, V., Sharkey, S.W., Murakami, M.M., Voss, E.M. ve Apple, F.S. (1998). Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *American Journal of Clinical Pathology*, *110*(2), 241-247.

Rizzoli, A., Hauffe, H.C., Carpi, G., Vourc'h, G.I., Neteler, M. ve Rosa, R. (2011). Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*, *16*(27), 19906.

Rodriguez-Vivas, R.I., Albornoz, R.E.F., Bolio, G.M.E. (2005). *Ehrlichia canis* in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors. *Veterinary Parasitology*, *127*(1), 75-79.

Romano, A.E., Saunders, A.B., Gordon, S.G. Ve Wesselowski, S. (2021). Intracardiac heartworms in dogs: Clinical and echocardiographic characteristics in 72 cases (2010-2019). Journal of Veterinary Internal Medicine, 35(1), 88-97.

Roopali B, Kasaralikar VR, Patil NA, Ravindra BG, Sandeep H, Dilipkumar D (2018) Clinico, haemato-biochemical changes and therapeutic management of canine ehrlichiosis, *The Pharma Innovation Journal*, 7(9): 01-06

Rudoler, N., Baneth, G., Eyal, O., van Straten, M., Harrus, S. (2012). Evaluation of an attenuated strain of Ehrlichia canis as a vaccine for canine monocytic ehrlichiosis. *Vaccine*, *31*(1), 226-233.

Rudoler, N., Harrus, S., Martinez-Subiela, S., Tvarijonaviciute, A., Van Straten, M., Cerón, J.J., Baneth, G. (2015). Comparison of the acute phase protein and antioxidant responses in dogs vaccinated against canine monocytic ehrlichiosis and naive-challenged dogs. *Parasites & Vectors*, *8*(1), 1-10.

Ruiz de Gopegui, R.R., Peñalba, B., Goicoa, A., Espada, Y., Fidalgo, L.E. ve Espino, L. (2007). Clinico-pathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. *The Veterinary Journal*, *174*(1), 129-132.

Sahn, D.J. ve Maciel, B.C. (1988). Physiological valvular regurgitation. Doppler echocardiography and the potential for iatrogenic heart disease. *Circulation*, *78*(4), 1075-1077.

Sahn, D.J., Terry, R., O'rourke, R., Leopold, G. ve Friedman, W.F. (1974). Multiple crystal cross-sectional echocardiography in the diagnosis of cyanotic congenital heart disease. *Circulation*, *50*(2), 230-238.

Sainz, Á., Roura, X., Miró, G., Estrada-Peña, A., Kohn, B., Harrus, S., Solano-Gallego, L. (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*, *8*(1), 1-20.

Sainz, A., Tesouro, M.A., Amusategui, I., Rodriguez, F., Mazzucchelli, F., Rodriguez, M. (2000). Prospective comparative study of 3 treatment protocols using doxycycline or imidocarb dipropionate in dogs with naturally occurring ehrlichiosis. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *14*(2), 134-139.

Salinas-Meléndez, J.A., Tamez-González, R., Welsh-Lozano, O., Barrera-Saldaãna, H.A. (1995). Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in human skin biopsies and dog synovial fluid by the polymerase chain reaction. *Revista Latinoamericana de Microbiologia*, *37*(1), 7-10.

Santos, A.S., Alexandre, N., Sousa, R., Núncio, M.S., Bacellar, F., Dumler, J.S. (2009). Serological and molecular survey of Anaplasma species infection in dogs with suspected tickborne disease in Portugal. *Veterinary Record*, *164*(6), 168-171.

Santos, A.S., Santos-Silva, M.M., Sousa, R.D., Bacellar, F., Dumler, J.S. (2009). PCR-based survey of *Anaplasma phagocytophilum* in Portuguese ticks (Acari: Ixodidae). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *9*(1), 33-40.

Saridomichelakis, M.N., Mylonakis, M.E., Leontides, L.S., Koutinas, A.F., Billinis, C., Kontos, V.I. (2005). Evaluation of lymph node and bone marrow cytology in the diagnosis of canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*) in symptomatic and asymptomatic dogs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *73*(1), 82-86.

Schaefer, J.J., Kahn, J., Needham, G.R., Rikihisa, Y., Ewing, S.A., Stich, R.W. (2008). Antibiotic clearance of *Ehrlichia canis* from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1149*, 263.

Schiller, N.B., Shah, P.M., Crawford, M., DeMaria, A., Devereux, R., Feigenbaum, H., ... Tajik, A.J. (1989). Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *2*(5), 358-367.

Schiller, N.B., Skioldebrand, C.G., Schiller, E.J., Mavroudis, C.C., Silverman, N.H., Rahimtoola, S.H. ve Lipton, M.J. (1983). Canine left ventricular mass estimation by two-dimensional echocardiography. *Circulation*, *68*(1), 210-216.

Schober, K.E., Kirbach, B. ve Oechtering, G. (1999). Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *Journal of Veterinary Cardiology*, *1*(2), 17-25.

Schowalter, T.D. (2006). *Insect Ecology. An Ecosystem Approach*. Elsevier. *Burlington, USA*.,pp.1-12.

Sharma, S., Jackson, P.G. ve Makan, J. (2004). Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*, *57*(10), 1025-1026.

Sharma, U. ve Singh, S. (2008). Insect vectors of Leishmania: distribution, physiology and their control. *Journal of Vector Borne Diseases*, *45*(4), 255-72.

Sheets, J.T., Rossi, C.A., Kearney, B.J., Moore, G.E. (2000). Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Borrelia burgdorferi* exposure in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *216*(9), 1418-1422.

Shipov, A., Klement, E., Reuveni-Tager, L., Waner, T. ve Harrus, S. (2008). Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, *153*(1-2), 131-138.

Shpynov, S.N., Fournier, P.E., Rudakov, N.V., Samoilenko, I.E., Reshetnikova, T.A., Yastrebov, V.K., ... Raoult, D.(2006).Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia.*The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *74*(3), 440-443.

Simón, F., Siles-Lucas, M., Morchón, R., González-Miguel, J., Mellado, I., Carretón, E., Montoya-Alonso, J.A.(2012).Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic.*Clinical Microbiology Reviews*, *25*(3), 507-544.

Sjöstrand, K., Wess, G., Ljungvall, I., Häggström, J., Merveille, A.C., Wiberg, M., ... Höglund, K. (2014). Breed differences in natriuretic peptides in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *28*(2), 451-457.

Skotarczak, B., Wodecka, B. (2005). Identification of *Borrelia burgdorferi* genospecies inducing Lyme disease in dogs from western Poland. *Acta Veterinaria Hungarica*, *53*(1), 13-21.

Skotarczak, B., Wodecka, B., Rymaszewska, A., Sawczuk, M., Maciejewska, A., Adamska, M., Swierzbinska, R. (2005). Prevelance of DNA and antibodies to *Borrelia burgdorferi sensu lato* in dogs suspected of borreliosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *12*(2), 199.

Slappendel RJ, Greene CE (1990): Leishmaniasis, 769–777. In: Greene CE (Ed), Infectious Diseases of the Dog and Cat, W.B. Saunders, Philadelphia.

Sobrino, R., Ferroglio, E., Oleaga, A., Romano, A., Millan, J., Revilla, M., ... Gortázar, C. (2008). Characterization of widespread canine leishmaniasis among wild carnivores from Spain. *Veterinary Parasitology*, *155*(3-4), 198-203.

Solano-Gallego, L., Fernandez-Bellon, H., Morell, P., Fondevila, D., Alberola, J., Ramis, A., Ferrer, L. (2004). Histological and immunohistochemical study of clinically normal skin of *Leishmania infantum*-infected dogs. *Journal of Comparative Pathology*, *130*(1), 7-12.

Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., ... Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, *165*(1-2), 1-18.

Spitalská, E., Boldis, V., Kostanová, Z., Kocianová, E., Stefanidesová, K. (2008). Incidence of various tick-borne microorganisms in rodents and ticks of central Slovakia. *Acta Virologica*, *52*(3), 175-179.

Steere, A.C. (2005). *Borrelia burgdorferi (Lyme disease, Lyme borreliosis),* 2798-2809. *Principles and practice of infectious diseases, 6th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA*.

Stokol, T., Brooks, M.B., Erb, H.N. ve Mauldin, G.E. (2000). D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research*, *61*(4), 393-398.

Straubinger, R.K., Straubinger, A.F., Summers, B.A., Jacobson, R.H., Erb, H.N. (1998). Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment on Lyme borreliosis in dogs. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *110*(24), 874-881.

Straubinger, R.K., Straubinger, A.F., Summers, B.A., Jacobson, R.H. (2000). Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: an experimental study. *The Journal of İnfectious Diseases*, *181*(3), 1069-1081.

Straubinger, R.K., Summers, B.A., Chang, Y.F., Appel, M.J. (1997). Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *Journal of Clinical Microbiology*, *35*(1), 111-116.

Sucaklı, M.B. ve Saka, G. (2007). Diyarbakır'da şark çıbanı epidemiyolojisi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, *31*(3), 165-169.

Suh, S.I., Han, D.H., Lee, S.G., Hung, Y.W., Choi, R., Hyun, C. (2016). Chronic mitral valve insufficiency in dogs: recent advances in diagnosis and treatment. In H.A.E. Kaoud (Ed), *Canine Medicine-Recent Topics and Advanced Research*, 95-124.

Tabar, M.D., Francino, O., Altet, L., Sánchez, A., Ferrer, L., Roura, X. (2009). PCR survey of vectorborne pathogens in dogs living in and around Barcelona, an area endemic for leishmaniosis. *Veterinary Record*, *164*(4), 112-116.

Tai, T.C., ve Huang, H.P. (2013). Echocardiographic assessment of right heart indices in dogs with elevated pulmonary artery pressure associated with chronic respiratory disorders, heartworm disease, and chronic degenerative mitral valvular disease. *Veterinarni Medicina*, 58, 2013 (12): 613–620

Tello-Montoliu, A., Marin, F., Roldan, V., Mainar, L., López, M.T., Sogorb, F., ... Lip, G.Y. H. (2007). A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *Journal of İnternal Medicine*, *262*(6), 651-658.

Temizel, E.M., Cihan, H., Yılmaz, Z. ve Aytuğ, N. (2011). Evaluation of erythrocyte and platelet indices in canine visceral leishmaniasis. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *58*(3), 185-188.

Tharwat, M., Al-Sobayil, F. ve Al-Sobayil, K. (2012). The cardiac biomarkers troponin I and CK-MB in nonpregnant and pregnant goats, goats with normal birth, goats with prolonged birth, and goats with pregnancy toxemia. *Theriogenology*, *78*(7), 1500-1507.

Theodorou, K., Mylonakis, M.E., Siarkou, V.I., Leontides, L., Koutinas, A.F., Koutinas, C.K., ... Harrus, S. (2013). Efficacy of rifampicin in the treatment of experimental acute canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *68*(7), 1619-1626.

Toepfer K.H.Straubinger R.K. (2007). Characterization of the humoral immune response in dogs after vaccination against the Lyme borreliosis agent A study with five commercial vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 25(2), 314–26.

Torina, A., Blanda, V., Antoci, F., Scimeca, S., D'agostino, R., Scariano, E., ... Caracappa, S. (2013). A molecular survey of Anaplasma spp., Rickettsia spp., Ehrlichia canis and *Babesia microti* in foxes and fleas from Sicily. *Transboundary and Emerging Diseases*, *60*, 125-130.

Torina, A., Caracappa, S. (2006). Dog tick-borne diseases in Sicily. *Parassitologia*, *48*(1-2), 145-147.

Torrent, E., Leiva, M., Segalés, J., Franch, J., Peña, T., Cabrera, B., Pastor, J. (2005). Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46(11), 549-552.

Tripodi, A., Branchi, A., Chantarangkul, V., Clerici, M., Merati, G., Artoni, A. ve Mannucci, P.M. (2011). Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *31*, 165-172.

Tuon, F.F., Amato Neto, V., Sabbaga Amato, V. (2008). Leishmania: origin, evolution and future since the Precambrian. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *54*(2), 158-166.

Turgut K. (2000). Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. Konya, Bahçıvanlar Basım Sanayi, 124-165.

Turgut, K (2017*). Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi*, Nobel Kitabevi.

Ulutaş, B., Bayramli, G., Karagenç, T. (2007). First case of Anaplasma (Ehrlichia) platys infection in a dog in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, *31*(4), 279-282.

Uspensky, I. ve Ioffe-Uspensky, I. (2002). The dog factor in brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) infestations in and near human dwellings. *International Journal of Medical Microbiology*, *291*, 156-163.

Ustaer, Z. (2024). *Ehrlichiosis İle Doğal Enfekte Köpeklerde Ekokardiyografik ve Hematolojik Değişimlerin İncelenmesi*. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın.

Vamvakidis, C.D., Koutinas, A.E., Saridomichelakis, M., Kanakoudis, G., Georgiadis, G. (2000). Masticatory and skeletal muscle myositis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Veterinary Record*, *146*(24), 698-703.

Van Kimmenade, R.R. ve Januzzi Jr, J.L. (2009). The evolution of the natriuretic peptides–Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology*, *11*, S9-S21.

Varela, F., Font, X., Valladares, J.E., Alberola, J. (1997). Thrombocytopathia and light-chain proteinuria in a dog naturally infected with *Ehrlichia canis*. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *11*(5), 309-311.

Verhovsek, M., Douketis, J.D., Yi, Q., Shrivastava, S., Tait, R.C., Baglin, T., ... & Lim, W. (2008). Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Annals of İnternal Medicine*, *149*(7), 481-490.

Vianello, M., Marchiori, G., Giometto, B. (2008). Multiple cranial nerve involvement in Bannwarth's syndrome. *Neurological Sciences*, *29*(2), 109-112.

Waner, T., Harrus, S., Jongejan, F., Bark, H., Keysary, A., Cornelissen, A.W. (2001). Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis on the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis. Veterinary Parasitology*, *95*(1), 1-15.

Wang, J., Zhang, J., Kelly, P., Zheng, X., Li, M., You, J., ... Wang, C. (2018). First description of the pathogenicity of *Babesia Vogel*i in experimentally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, *253*, 1-7.

Watanabe, M., Okuda, M., Tsuji, M., Inokuma, H. (2004). Seroepidemiological study of canine ehrlichial infections in Yamaguchi prefecture and surrounding areas of Japan. *Veterinary Parasitology*, *124*(1-2), 101-107.

Wells, S.M. ve Sleeper, M. (2008). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *18*(3), 235-245.

Wen, B., Rikihisa, Y., Mott, J.M., Greene, R., Kim, H.Y., Zhi, N., ...Bartsch, R. (1997). Comparison of nested PCR with immunofluorescent-antibody assay for detection of *Ehrlichia canis* infection in dogs treated with doxycycline. *Journal of Clinical Microbiology*, *35*(7), 1852-1855.

Wright, R.S., Anderson, J.L., Adams, C.D., Bridges, C.R., Casey, D.E., Ettinger, S.M., ... Zidar, J.P. (2011). 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(19), 215-367.

Wysmołek, M.E., Dobrzyński, A., Długosz, E., Czopowicz, M., Wiśniewski, M., Jurka, P. ve Klockiewicz, M. (2020). Hematological and biochemical changes in dogs naturally infected with Dirofilaria Repens. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*, 590.

Yarsan, E. (2018). *Kedi ve Köpek Hekimliği, İkinci Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s 211-212.*

Zabala, E.E., Ramírez, O.J., Bermúdez, V. (2005). Leishmaniasis visceral en un canino. Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias, 46(2), 43-50.

Zaki, A.A., Attia, M.M., Ismael, E. ve Mahdy, O.A. (2021). Prevalence, genetic, and biochemical evaluation of immune response of police dogs infected with Babesia vogeli. *Veterinary World*, *14*(4), 903.

Zatelli, A., Borgarelli, M., Santilli, R., Bonfanti, U., Nigrisoli, E., Zanatta, R., ...Guarraci, A. (2003). Glomerular lesions in dogs infected with Leishmania organisms. *American Journal of Veterinary Research*, *64*(5), 558-561.

Zoller, T., Naucke, T.J., May, J., Hoffmeister, B., Flick, H., Williams, C.J., ... Mockenhaupt, F.P. (2009). Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management. *Malaria Journal*, *8*(1), 1-7.

Zygner, W. ve Gójska-Zygner, O. (2014). Increased serum urea to creatinine ratio and its negative correlation with arterial pressure in canine babesiosis. *Acta Parasitologica*, *59*(3), 548-551.

Zygner, W., Gójska-Zygner, O., Norbury, L.J. ve Wedrychowicz, H. (2012). Increased AST/ALT ratio in azotaemic dogs infected with Babesia Canis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, *15*(3).