

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTALYA İLİNDE YAŞAYAN KÖPEKLERİN LEİSHMANİASİS YÖNÜNDEN
ARAŞTIRILMASI**

**EMRE YANIK
VETERİNER HEKİM**

**İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SERKAL GAZYAĞCI**

2017 – KIRIKKALE

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTALYA İLİNDE YAŞAYAN KÖPEKLERİN LEİSHMANİASİS YÖNÜNDEN
ARAŞTIRILMASI**

EMRE YANIK

**İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SERKAL GAZYAĞCI**

Varsa projeyi destekleyen kurum veya kuruluşların adı ve proje numarası

2017 – KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: //2017

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

.....Üniversitesi, Fakültesi

Jüri Başkanı

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

....Üniversitesi, ... Fakültesi

Üye

İmza

Ünvanı, Adı ve Soyadı

....Üniversitesi, ... Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Önsöz	III
Simgeler ve Kısaltmalar	IV
Şekiller	V
Çizelgeler	VI
Özet	VII
Summary	IX
1. GİRİŞ	1
1.1. Etiyoloji	1
1.2. Patogenez	1
1.3. Klinik Bulgular	5
1.4. Laboratuvar Bulguları	12
1.5. Tanı	13
2.GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1. Hayvan Materyalinin Seçimi	14
2.2. Tanı	14
2.2.1. Hızlı Test Kitinin Çalışma Prensibi ve Uygulanması	14
2.3. Fiziksel ve Hematolojik Muayeneler	15
2.4. İstatiksel Analiz	16
3. BULGULAR	17
3.1. Olgulara Ait Demografik Bulgular	19
3.2. Klinik Bulgular	17
3.3. Hematolojik bulgular	19
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	20
KAYNAKLAR	22
ÖZGEÇMİŞ	32

ÖNSÖZ

Leishmania infantum enfeksiyonunda köpekler hem konak hem de rezervuar rollerini oynayarak hastalığın yayılmasını ve doğada daha uzun süre bulunmasını sağlamaktadırlar. Bu nedenle zoonotik olan bu hastalıkta enfekte köpeklerin belirlenerek sağaltımlarının yapılması veya elimine edilmesi, insan ve köpek sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyonun sağaltımının güç olması Canine Visceral Leishmaniasis (CanVL) sağaltımında standart olarak önerilen pentavalen antimon bileşiklerinin ülkemizde kolaylıkla piyasada bulunmaması, ticari preparatların pahalı oluşları sorunun boyutlarını daha da arttırmaktadır.

Ülkemizde Antalya da bulunan köpeklerin *Leishmania infantum* yönünden incelenmesi ile ilgili yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Buna bağlı olarak bölgede hastalığın önemi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile hızlı test kiti kullanarak klinikçe *Leishmania* şüpheli hayvanların pozitifliğini doğrulayarak doğru tedavi yapılmasını sağlamak, bu kitlerin pratik veteriner hekimlikte kullanımının faydası, kolaylığı ve önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmalar ile bölgedeki hastalığın yaygınlığı ile ilgili veriler kuvvetlendirilmiştir.

Bu tezin hazırlanması esnasında bana yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr Serkal GAZYAĞCI ya,, değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kerem URAL'a, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen meslektaşlarım Canberk BALIKÇI, Fatma Çiğdem BALCI'ya ve çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Dilara YANIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
CanVL:	Canine Visceral Leishmaniasis
cTnI:	Kardiyak Troponin I
DDL:	Diffuz Deri Leishmaniasis
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
HCT:	Hematokrit
HGB:	Hemoglobin
IFAT:	İmmun Floresans Antikor Testi
MCHC:	Eritrositdeki Ortalama Hemoglobin Hacmi
MCL:	Mukokutanöz Leishmaniasis
MCV:	Ortalama eritrosit hacmi
PKDL:	Post-Kala-Azar-Dermal Leishmaniasis
PLT:	Trombosit
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBC:	Eritrosit
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
WBC:	Lökosit

ŞEKİLLER

Şekil 1.2.1.	Leishmaniasisin olası sonuçları (Saridomichelakis, 2009)	3
Şekil 1.2.2.	Kulak ucu dermatozu ve göz çevresi alopesi klinik bulgusu	4
Şekil 1.3.1.	Dermatolojik lezyonlarla klinik bulgular	6
Şekil 1.3.2.	Babesia ile birlikte seyreden leishmaniasis	7
Şekil 2.2.1.1.	Snap Leishmania hızlı test kitinin çalışma prensibi	14
Şekil 2.2.1.2.	Pozitif Snap Leishmania test kiti	15
Şekil 3.1.	Leishmania pozitif olarak belirlenen altı yaşlı melez bir köpekte anoreksi ve yaygın alopesi ile seyreden eksfoliyatif dermatitis	17
Şekil 3.2.	Leishmania pozitif olarak belirlenen iki yaşlı Rottweiler'da perioküler alopesi ve kulak ucu dermatozu	18
Şekil 3.3.	Leishmania pozitif olarak belirlenen bir yaşlı melez bir köpekte şiddetli dermatolojik bulgular	18

ÇİZELGELER

Çizelge 1.3.1.	CanVL’de görülen başlıca klinik bulgular ve görülme sıklıkları	11
Çizelge 3.1.1.	Pozitif olgulara ait demografik bulgular	19
Çizelge 3.2.1.	Çalışma kapsamındaki pozitif olgularda belirlenen klinik bulgular	20
Çizelge 3.3.1.	Çalışma gruplarının hematolojik bilgilerinin istatistiksel bilgileri	21



ÖZET

ANTALYA İLİNDE YAŞAYAN KÖPEKLERİN LEISHMANİASİS YÖNÜNDE ARAŞTIRILMASI

Visseral leishmaniasis, *Leishmania infantum* tarafından oluşturulan, tüm coğrafyalarda yaygın olarak saptanılan, zoonoz karakterli, protozoer bir hastalıktır. Bu parazitin bulaşmasında köpek, tilki, çakal ve canidae ailesine bağlı diğer karnivorlar önemli rol oynamaktadır. Hastalık *phlebotomus sp.* vasıtasıyla konaklar arasında taşınmaktadır. Köpeklerde inkubasyon süresi değişken olup, aylar ya da yıllarca sürebilmektedir. Türkiye’de canine visseral leishmaniasis için çeşitli araştırmacılar tarafından farklı illerde değişik oranlarda (%3-%36) seropozitiflik bildirilmiştir. Akdeniz havzası içerisinde yapılan bir çalışmada ise %37 seroprevalans saptanmıştır. Leishmaniasisli köpekte en sık görülen klinik belirtiler kaşeksi, iştahsızlık, çevreye karşı ilgisizlik, keratokonjunktivitis, kaslarda güçsüzlük, karaciğer büyümesi, tırnaklarda uzama, deri bütünlüğünün bozulması ve lenfadenopatidir. Etiyolojik teşhis için en sık kullanılan yöntem serolojik metotlardır. Mancianti ve Meciani, serolojik teşhiste IFAT’ın duyarlılık ve spesifitesinin %100’e yakın bir test olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda teşhis, klinik muayene, etkenin kemik iliği, dalak, lenf yumrusu ya da deri biyopsisinde görülmesiyle de yapılabilir. İnsanlarda ve köpeklerde leishmaniasisin tedavisinde son yıllarda; sodium stibogluconate, meglumine antimoniate, pentamidine, amphotericine B, allopurinol, ambisome ve ketaconazole sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışma Antalya İli’nde köpeklerde visceral leishmaniasis hastalığının hızlı test kiti ile tespiti ve prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmanın materyalini Antalya İl sınırları içerisinde yaşayan 100 adet çeşitli yaşlı, farklı ırk ve cinsiyetlerdeki köpekler oluşturdu. Kan örnekleri izine tabi olarak toplandı. Çalışmaya alınan kan materyalleri prosedürüne uygun hızlı test kitleri ile bakıldı ve çıkan sonuç not edildi. Çalışmada, materyallerin usulüne uygun işlemleri yapıldıktan sonra hastalık yönünden pozitif bulunan köpeklerin kanları EDTA’ lı tüplere alındı ve tam kan sayımı yapıldı. Pozitif içerisinde bulunan kan değerleri ve negatif bulunan köpeklerin kan değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bu çalışma ile sokak köpeklerinde Antalya İl’inde CanVL seroprevalansı saptandı (%28). Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin insan ve köpekle ilgili daha ileri

alıřmalara referans olarak kullanılabilceęi dūřunūlmūřtur. Tūrkiye'de, veteriner hekim ve insan hekimleri için hastalık hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalıřmanın sonuçları ile bōlgede gerekli koruma, önlemlerin alınması saęlanıcaęı dūřunmekteyiz. Canine Visceral Leishmaniasis 'in zoonoz bir hastalık olması dolayısıyla insan saęlıęı için potansiyel bir risk olduęu ve gerek tedavi gerekse hayvan kayıpları yōnünden önemli ekonomik kayıplara neden olabileceęi gerçeęini gōz nūne alındıęında, klinik belirti gōsteren ve gōstermeyen kōpek populasyonlarını ve insanları tespit etmek için dūzenli olarak seroprevalans çalıřmaları yapılması gerktięi dūřunūlmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kōpek, *Leishmania sp*, Antalya, Seroprevalans, ELISA



SUMMARY

INVESTIGATION OF LEISHMANIASIS IN DOGS IN ANTALYA PROVINCE

Visceral leishmaniasis is a protozoan disease characterized by zoonosis, commonly found in the world, created by *Leishmania infantum*. Dog, fox, jackal and other carnivorous animals belonging to the Canidae family play an important role in the transmission of this parasite. The disease is transported through mosquitoes through mosquitoes. The incubation period in dogs is variable and may last for months or years. Seropositivity of canine visceral leishmaniasis in different ratios (3% -36%) has been reported by various investigators in Turkey. In a study conducted in the Mediterranean basin, seroprevalence of 37% was determined. The most common clinical manifestations in leishmaniasis dogs are cachexia, loss of appetite, irrelevance to the environment, keratoconjunctivitis, muscle weakness, liver enlargement, prolongation of nails, deterioration of skin integrity and lymphadenopathy. Serologic methods are the most commonly used method for etiologic diagnosis. Mancianti and Meciani reported that sensitivity and specificity of IFAT is close to 100% in serological diagnosis. At the same time, the diagnosis can also be made by clinical examination, by the fact that the agent is seen in bone marrow, spleen, lymphatic lining or skin biopsy. 8 In recent years in the treatment of leishmaniasis in humans and dogs; Sodium stibogluconate, meglumine antimony, pentamidine, amphotericin B, allopurinol, ambisome and ketaconazole are frequently used. This study aimed to determine the prevalence of visceral leishmaniasis in dogs in Antalya province.

The material of the study consisted of 100 different elderly, dogs of different races and sexes living in the borders of Antalya province. In the study, blood samples were collected as a result of the surveillance. Blood tests were performed with fast test kits suitable for the blood material to be studied and the result was noted. The clinical signs of the dogs that were positive after the blood examination were noted and a complete blood count was performed. In the study, the blood samples of dogs positive for the disease after the appropriate

procedures of the materials were taken, and the blood values of positive and negative dogs were evaluated by a statistical study.

In this study, we found the CanVL seroprevalence in the province of Antalya in street dogs (28%). The result of this study is thought to be used as a reference for further study of the human and the dog. Information for illness in Turkey, veterinarians and people. We need to think about the need to take precautions. If we consider the fact that CanVL is a potential risk to human health and may cause significant economic loss, try to work out the correct level of seroprevalence to identify people and populations of symptomatic and asymptomatic dogs.

Key words: Dog, *Leishmania sp*, Antalya, Seroprevalance, ELISA



1. GİRİŞ

1.1. Etiyoloji

Leishmania sp. Trypanosomatidae ailesine mensup bir protozondur. Yaşamını devam ettirebilmesi için kemirgen, köpek veya insan gibi bir omurgalı hayvan ve kum sinekleri gibi omurgasız iki farklı konakçıya ihtiyaç duyar (Killick–Kendrick 1999, Noli 1999). Canine Visceral Leishmaniasis'in vektörü Eski Dünya ülkelerinde *Phlebotomus* Yeni Dünya ülkelerinde ise *Lutzomyia* cinsi kum sinekleridir (Strauss–Ayali ve Baneth 2000, Reithinger ve Davies 2002). *Leishmania sp.* hayat siklusunu vektörde ekstrasellüler promastigot, insan ve diğer memelilerde intrasellüler amastigot formda tamamlar (Slappendel ve Ferrer 1990, Noli 1999).

İnsanlarda *Leishmaniasis* çoğunlukla *L.donovani*, *L.tropica*, *L.braziliensis* türleri tarafından meydana gelebilmektedir. Hastalığın klinik görünümü çok çeşitlilik arz etmekte olup Visceral Leishmaniasis, Kutanöz Leishmaniasis, Post–Kala–Azar–Dermal Leishmaniasis (PKDL), Diffuz Deri Leishmaniasis (DDL), Mukokutanöz Leishmaniasis (MCL) gibi isimlerle sınıflandırmayı yapılmaktadır (Murray ve ark. 2005, Solano–Gallego ve ark. 2009).

Leishmaniasisin bulaşmasında *Phlebotomların* dışında, kongenital yol, kan transfüzyonu, direkt temas, sindirim yolu ve laboratuvar inokülasyonlarının da rol oynadığı bildirilmektedir (Symmers 1960, Blanc ve Robert 1984, Mancianti ve Sozzi 1995, Riera ve Valladares 1996). Yapılan bazı çalışmalarda keneler ve pirelerin hastalığın biyolojik siklusuna uygunluk göstermesine rağmen bulaşmada kesin olarak rol oynadıklarıyla ilgili bir kanıt tespit edememişlerdir (Dantas–Tores ve ark. 2010, Colombo ve ark. 2011).

Canine Visceral Leishmaniasis'de en önemli rezervuar evcil köpekler olmakla birlikte insan, kemirgenler, yabani köpek ve kediler rastantısal konakçı olabildikleri bildirilmektedir (Koutinas ve ark. 1999, Gavgani ve ark. 2002, Martinez–Subiela ve ark. 2002, Molano ve ark. 2003, Mohebalı ve ark. 2004). Hastalık ırk, cinsiyet ve yaş predispozisyonundan bağımsız olarak meydana gelebilmekte ancak kırsal bölgelerde yaşayanlarla, av köpeklerinin hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Moreno ve Alvar 2002).

1.2. Patogenezis

Hastalığın farklı görünümünde ortaya çıkışı inkübasyon periyodunun değişkenlik göstermesi ve subklinik enfeksiyon oranının yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Ferrer

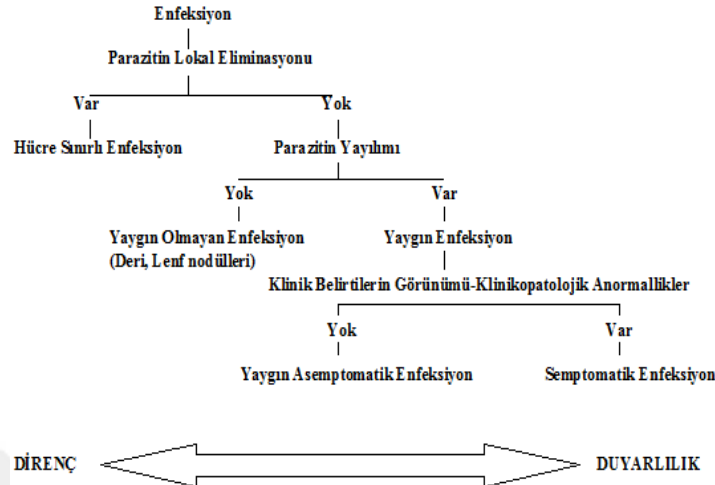
ve ark. 1988, Solano–Gallego ve ark. 2001, Baneth ve ark. 2008). Makroskopik klinik belirtilere dayanan bu sınıflandırma klinikopatolojik diğer anormallikler ve yaygın organ disfonksiyonları nedeniyle çok sınırlı kalmaktadır (Solano–Gallego ve Baneth 2008).

Canine Visceral Leishmaniasis ile enfekte köpeklerin büyük çoğunluğunda aktif hastalık tablosunun gelişimi yönünden yatkınlık bulunmakta ve buda yüksek antileishmania antikor titresi ve depresif lenfoproliferatif bozukluklarla karakterize olmaktadır (Pinelli ve ark. 1994). Mevcut antikor oluşumu hastalıktan korunmada primer olarak önem arz etmemekte ancak hastalığın patogenezi oluşturarak doku lezyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Dolaşımda şekillenen yüksek miktarda ki immunkompleksler hastalık gelişiminde çok önemli rol oynamakta ve buna bağlı olarak glomerulonefritis (Lopez ve ark. 1996), artiritis (Chabanne ve ark. 1993), vaskülitis (Pumarola ve ark. 1991) ve üveitis (Garcia-Alonso ve ark. 1996) gelişebilmektedir. CanVL ile ilişkili vaskülitis küçük çaplı kapillar damar ağlarının direkt paraziter invazyonu (trombozis, işemi, digital nekrozis) ya da glomerulonefritisin patogenezi benzer olarak immun-kompleks oluşumu ve kan damar duvarında depolanması sonucu şekillenmektedir (Crawford ve Foil 1989).

Etkenin invaze olduğu dokuda makrofajlar toplanmakta ve proliferasyonu takiben ana dokunun yerini almaktadır. *Leishmania* paraziti monosit, histiosit, makrofaj, epiteloid hücreler, karaciğer Kupffer hücreleri (hepatomegali), dalakta kırmızı pulpa hücreleri (şıplenomegali), kemik iliği (hiperplazi, diseritropoezis), bağırsak duvarı ve lenfoid dokuda mononükleer fagositik hücrelerde (genaralize lenfadenopati) çoğalmaktadır. Yetersiz eritropoezis sonucu anemi meydana gelmektedir. İnce bağırsaklarda peyer plaklarının etrafındaki submukozanın amastigotlu makrofajlarca istilası sonucu malabsorpsiyon ve diyare şekillenebilmektedir (Buracco ve ark. 1988, Lappin 1992, Engwerda ve Kaye 2000).

Enfekte dişi kum sineği, köpeğin derisini ısırması sonucu salyasında bulunan metasiklik promastigotları deri içerisine bırakır. Deri immun sistemi makrofajları ile amastigotları içine alır ve enfekte bu makrofajlar bölgesel lenf yumrularına taşınır (Slappendel ve Ferrer 1998, Killick–Kendrick 1999, Baneth 2006). Enfeksiyonun meydana gelişi, vektör (tekrarlanan ısırma, salyanın deri içine verilmesi), parazitin virulensi ve konak (genetik köken, hücresel ve humoral bağışıklık sisteminin durumu, sitokin durumu, ko-enfeksiyonlar) gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim gösterebilmektedir (Moreno ve Alvar 2002, Baneth 2006, Sanchez–Robert ve ark. 2005, Banuls ve ark. 2007). Hastalık, lokal olarak deride ve lenf yumrularında elimine edilebilir, sınırlandırılabilir (non–dissemine enfeksiyon), asemptomatik enfeksiyon olarak seyredebilir yada bütün vücuda yayılarak dissemine semptomatik enfeksiyon veya dissemine asemptomatik enfeksiyon gibi değişik şekillerle de

sonuçlanabilmektedir (Chatterjee ve ark. 1999, Nejjar ve ark. 2000, Moreno ve Alvar 2002, Baneth 2006, Baneth ve ark. 2008, Saridomichelakis 2009) (Şekil 1.2.1).



Şekil 1.2.1. *Leishmaniasis*in olası sonuçları (Saridomichelakis 2009)

Enfekte köpekler genel olarak CanVL'ye duyarlı veya dirençli olarak sınıflandırılmaktadır. Duyarlı köpeklerde enfeksiyonun başlangıç aşamasında etken sınırsız olarak çoğalarak granülatöz yangısal reaksiyonlara ve immun-aracılıklı mekanizmalarla multiple organ bozukluklarına yol açarken, dirençli olgularda intraselüler *Leishmania* amastigotları etkin şekilde öldürülür ve klinik tablo belirmeyebilir (Slappendel ve Ferrer 1998, Baneth 2006). Mamafih dirençli köpeklerin kimi koşullarda enfekte olmasına karşın klinik olarak sağlıklı göründükleri belirtilmektedir (Chatterjee ve ark. 1999, Travi ve ark. 2001, Moreno ve Alvar 2002, Baneth ve ark. 2008).

Canine Visceral Leishmaniasis'de enfeksiyonun patogenezi gerek doğal gerekse deneysel enfekte köpeklerde, enfekte insanlardan elde edilen bulguların incelenmesi ya da laboratuvar hayvanlarının visserotropik *Leishmania* türleriyle deneysel olarak enfekte edilmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Parazitin enfekte olduğu evreye (promastigot veya amastigot), enfeksiyonun ilerleyiş yönüne, inokulasyonun büyüklüğüne bağlı olarak hastalığın patogenezi değişebilmektedir (Slappendel ve Ferrer. 1998, Gradoni ve ark. 2005, Petanides ve ark. 2008).

Canine Visceral Leishmaniasis, insan visseral leishmaniasisi için yararlı bir rol modelidir (Nieto ve ark. 1999, Moreno ve Alvar 2002). Ancak insanlarda immun sistem köpeklere göre daha dirençli olduğundan, klinik ve patolojik bulgular her zaman benzerlik göstermeyebilir.

Eksfoliyatif dermatitis köpeklerde görülmesine rağmen insanlarda rapor edilmemiştir. Bu farklılığın patogenetik mekanizmalarından kaynaklı olabileceği vurgulanmaktadır (Quinnell ve ark. 2001).

Canine Visceral Leishmaniasis’de granülamatöz yangılaşma veya immun aracılıklı mekanizmalar (otoantikolar, immunkompleks depolanması) (Ferrer 1992, Ferrer 2002) sebebiyle birçok doku ve organ enfekte olmaktadır. Meydana gelen klinik bulgular yada laboratuvar anormallikleri, tekli/çoklu organ patolojisi yada daha komplike mekanizmayı içermektedir (Koutinas ve ark. 1999). Bazı köpekler bir ya da az sayıda (oligosemptomatik) ve bazılarında multiple (polisemptomatik) klinik bulgular gösterebilmektedir (Ciaramella ve ark. 1997, Quinnell ve ark. 2001, Moreira ve ark. 2007). Bu klinik tablodaki farklılık yalnızca CanVL’nin gelişimi aşamasında geçen inkubasyonu değil aynı zamanda konakçı duyarlılığını, hastalığın klinik şiddetiyle paraziter yoğunluk ya da *Leishmania* spesifik antikoların serum konsantrasyonları arasındaki pozitif korelasyona da bağlı olduğu bildirilmektedir (Dos-Santos ve ark. 2008, Giunchetti ve ark. 2008, Manna ve ark. 2008).



Şekil 1.2.2. Kulak ucu dermatozu ve göz çevresi alopesi klinik bulgusu

Canine Visceral Leishmaniasis'de oluşan granülatöz inflamasyon makrofaj, histiyosit, lenfosit, plazma hücreleri, nötrofil ve eozinofillerin infiltrasyonu veya proliferasyonuna ve buna bağlı olarak lenf nodu, kemik iliği, dalak, karaciğer, barsak, kemik, ürogenital sistem ve mukozal lezyonların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (Poli ve ark. 1991, Saint-Andre ve ark. 1997, Slappendel ve Ferrer 1998, Natami ve ark. 2000, Ferrer ve ark. 2002, Diniz ve ark. 2005, Barrouin-Melo ve ark. 2006). Renal immun mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (Poli ve ark. 1991). Canine Visceral Leishmaniasis'de sıklıkla belirlenen hematolojik bozukluklardan anemi kan kaybı (epistaxis vb.), hemoliz (otoantikör oluşumuna, immunkompleksler oluşumuna, eritrosit membran geçirgenliğinin azalmasına bağlı), eritropoeziste azalma (kronik enfeksiyonlara bağlı anemi, demir eksikliği, kronik renal yetmezlik, eritrosit displazisi nedeniyle) ve nüks eden koenfeksiyonlara (canine monositik ehrlichiosis vb.) bağlı olarak gelişebilmektedir (Brandonisio ve ark. 1990, Slappendel ve Ferrer 1998, Rodes ve ark. 1999, De Luna ve ark. 2000, Foglia ve ark. 2006). İmmun hemoliz ve kronik enfeksiyon kaynaklı aneminin rolü, immunsupresif glikokortikoid sağaltımına cevap alınamaması, serum demir konsantrasyonu, transferrin saturasyonu ve kemik iliğindeki hemosiderin depolarının miktarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Benzer patomekanizmalar (oto antikörler, immun kompleks oluşumları, kemik iliği üretiminin azalması ve nüks edici enfeksiyonlar) trombositopeni oluşumu içinde öngürülmesine karşın kanama bozukluklarının şekillenmesi için yeterli olamayabilmektedir (Brandonisio ve ark. 1990, Moreno ve ark. 1998, Slappendel ve Ferrer. 1998, Foglia ve ark. 2006, Terrazzano ve ark. 2006, Mylonakis ve ark. 2008).

Canine Visceral Leishmaniasis'de eşzamanlı enfeksiyöz hastalıklar (monositik ehrlichiosis, babesiosis, anaplasmosis, bartonellosis, hepatozoonosis, dirofilariosis, spirocercosis, demodikosis, sarkoptik uyuz), immun–mediatör hastalıklar (pemfigus kompleks, sistemik lupus eritematosus), endokrinopatiler (hipotiroidizm) ve çeşitli neoplazilerle birlikte seyredebileceği rapor edilmiştir (Slappendel ve Ferrer 1998, Levy ve ark. 2006, Mylonakis ve ark. 2006, Mylonakis ve ark. 2008, Petanides ve ark. 2008).

1.3. Klinik Bulgular

Canine Visceral Leishmaniasis'de çok çeşitli doku ve organda granülatöz inflamasyon ve/veya immun–aracılıklı mekanizmalar (otoimmunantikörler, immun–kompleks birikimi) devreye girmektedir (Ferrer 2002). Hastalıkta görülen her bir klinik bulgu ve

laboratuar anomallikleri çeşitli hastalığa karışan mekanizmaların yansması olarak ortaya çıkabilmektedir (Koutinas ve ark. 1999).

Enfekte köpeklerde klinik bulgular hastalığın seyrine göre değişmekle birlikte deri tutulumuna yaygın olarak rastlanmakta ve olguların %80–90'ında görülmektedir (Ural 2014). (Slappendel 1988). Mevcut lezyonlar genellikle simetrik, multifokal veya diffuz ekfoliyatif dermatitis şeklinde olmakta (Slappendel 1988, Saridomichelakis 2009) ve klinik olarak da kuru, kepekli, alopesik, eritramatöz ve hiperpigmente olarak görülebilmektedir (Papadogiannakis ve ark. 2005, Ural 2014). Deri ülserleri olguların %15–40'ında görülebilmekte ve genellikle kulak uçlarında (Ural 2014), ekstremitelerin sert zeminlerle temas ettiği, ayaklarda ve mukokutanöz birleşim noktalarında lokal travma ve vaskuler hasarlar nedeniyle meydana gelmektedir (Slappendel 1988, Fondevila ve ark. 1997). Deri lezyonları nadiren nodüler tipte olabilmekte ve olguların % 2–9'unda karşılaşılmaktadır. Yoğun parazit yükü, konağın artan duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir (Kontos ve ark. 1993, Fondevila ve ark. 1997). Papüller dermatitis lezyonlarına nadiren rastlanmaktadır. Bu lezyonların birden çok kum sineği ısırığına maruz kalan dirençli köpeklerde ya da düşük parazit yükü sebebiyle oluştuğu bildirilmektedir (Ordeix ve ark. 2005). Steril pustular dermatitis genellikle göz çevresinde bulunan lokal alopesi, nazal depigmentasyon, nazal ve taban yastığı hiperkeratozisi, onychogryphosis, piyogranüloma benzeri lezyonlar, nodüler dermatofibrosis, acral lick dermatitis benzeri lezyonlar, vaskulitise bağlı hemarojik lezyonlar, süperfisiyal veya derin piyoderma lezyonları gibi deri bulguları ile daha az karşılaşılmaktadır. (Naranjo ve ark. 2005). Kulak ucu dermatozu ile de karşılaşılmaktadır (Ural ve ark. 2013).



Şekil 1.3.1. Dermatolojik lezyonlarla klinik bulgular

Kemik iliğinde granülatöz inflamasyonun meydana gelmesi, lenfosit ve plazma hücrelerinin sayısının artmasına, eritroid ve megakaryositik hipoplazi/displazisine, miyoloid/eritroid oranının artmasına ve eritrofagositose neden olabilmektedir (Rodes ve ark. 1999). Bütün bu değişimlerin çoğu lokal parazit yükü ile ilişkilidir bu durum gelişen anemi ve trombositopeniyi açıklayabilmektedir (Rodes ve ark. 1999).

Canine Visceral Leishmaniasis'nin en sıklıkla karşılaşılan bulgularından birisi abdominal palpasyonda tespit edilebilmeyen şiplenomegalidir (Ciaramella ve Corona 2003). Şiplenomegali immun hücrelerin infiltrasyonu ve proliferasyonu ile mikrovasküler yapıdaki değişimleri sonucunda beyaz/kırmızı pulpada hiperplazi ile ilişkili olarak gerçekleşmektedir (Ferrer 2002, Ciaramella ve Corona 2003).



Şekil 1.3.2. Babesia ile birlikte seyreden leishmaniasis

Hepatik tutulum ile sıklıkla karşılaşılır (Giunchetti ve ark. 2008). Bu tutulumda, makrofajların yanısıra kuppfer hücreleri ve hepatositlerde enfekte olabilmektedir (Giunchetti ve ark. 2008). Karaciğerde meydana gelen kronik granülatöz inflamasyon başlangıçta sinozoidler içersinde kalabilirken sonradan portal bölgeyi de içene alacak şekilde genişleyerek kapsulayı içerebilir veya diffuz bir inflamasyon meydana getirebilir (Giunchetti ve ark. 2008). Histolojik olarak karaciğer incelendiğinde Kuppfer hücrelerinde hipertrofi/hiperplazi, hepatositlerde vakuol dejenerasyonu, nekrozis ve amiloidozis görülebilmektedir (Giunchetti ve ark. 2008). Klinik muayene sonucu çoğu zaman ortaya koyulamayan ancak post mortem incelemede belirlenebilen hepatomegalinin yangısal hücre infiltrasyonu, dayanıklı hücrelerin

hiperplazisi/hipertrofisi ve bunlara bağılı olarak oluşan pasif konjesyon sonucu oluştuğu bildirilmektedir (Giunchetti ve ark. 2008). Karaciğerdeki değişiklikler, hipoalbuminemi, serum enzim aktivasyonunda artış gibi değişken kliniko-patolojik anormallikler ile kendini gösterirken, nadiren karaciğer yetmezliğiyle de sonuçlanabilmektedir (Giunchetti ve ark. 2008).

Bağırsak lezyonları, parazitin direkt etkisi ve piyogranülatöz yangısal reaksiyonlar sonucu meydana gelmektedir (Ciaramella ve Corona 2003). Bu reaksiyonlar kronik ince ve/veya kalın bağırsak ishali şeklinde kendini gösterebilir veya klinik olarak latent kalabilirler (Ciaramella ve Corona 2003).

Hastalığın kemik tutulumu parazitin hematolojik yayılımının ardından meydana gelen granülatöz osteomyelitis şeklinde tespit edilir (Agut ve ark. 2003). Bu yangısal reaksiyon sonucunda oluşan proliferatif ve lize edici lezyonlar radyolojik olarak saptanabilmektedir (Agut ve ark. 2003).

Erkek genital organlarda parazitin meydana getirdiği lezyonların parazitin lokalizasyonuna ve yoğunluğuna bağlı olarak değiştii ve sekonder testikuler dejenerasyon ile lenfoplazmositik intersitisiyal orşitis, histiolimfositik epididimis, peniste granülatöz yangı ve histioplazmositik balanopostitise yol açabileceği bildirilmektedir (Diniz ve ark. 2005). Hastalığın mukozal tutulumuna nadiren rastlanmakta ve nodüler veya ülseratif lezyonlar görülebilmektedir (Lamothe ve Poujade 2002). Enfekte makrofajların göçüyle, lokal minor travmalar sonucu veya enfekte kum sineklerinin yanlışılla yenilmesi sonucu meydana geldiği düşünölen bu lezyonların parazitin varlığı sonucu meydana gelen granülatöz veya piyogranülatöz yangı nedeniyle de oluştuğu rapor edilmiştir (Lamothe ve Poujade 2002).

Renal değişikliklerin muayenesi, histopatolojik membranoproliferatif veya mesangioproliferatif glomerulonefritis, tubulointersitisiyal nefritis ve nadiren de amiloidozise işaret etmektedir (Palacio ve ark. 1995). Glomerulde immuno-kompleks birikimi glomerulonefritise neden olmaktadır. Tubulointersitisiyal lezyonların gerek glomerular patoloji gerekse böbrek intersitisiyumunda ve tubular bazal membranlarda immuno-kompleks birikimi sonucunda yangıya ilişkili sekonder olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (Palacio ve ark. 1995). Oluşan değişiklikler proteinüri ve hipertansiyonun sebebi olarak düşünölmekte ve hastalığın prognozunu negatif olarak etkileyen kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromun ortaya çıkışına sebep vermektedir (Cortadellas ve ark. 2008).

Enfekte köpeklerde iskelet kasları yangısı ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Makrofajlar ve miyofibriller içersinde bulunan amastigotlar, immuno-kompleks birikimler ve miyofibrillere karşı gelişen otoantikolar polimiyozitinin meydana gelişini kolaylaştırmaktadır (Vamvakidis

ve ark. 2000). Granülomatöz yangının sinovial enfeksiyona neden olması ve immuno–kompleks birikimler nedeniyle nötrofil infiltrasyonu sonucu, bilateral simetrik, poliartritis ve topallık meydana gelir (Agut ve ark. 2003). Bununla birlikte topallığın nedeninin her zaman oluşan poliartritise bağlamanın yanlış olduğu bunun olası kemik ve ayak yastığı lezyonlarından, polymiyozitiden ve nöraljiden de olabildiği rapor edilmiştir (Agut ve ark. 2003).

Blefaritis, konjunktivitis, keratitis, keratokonjunktivitis sicca, uveitis ve retina ayrımı ve benzeri göz lezyonları (Agut ve ark. 2003, Naranjo ve ark. 2005) parazitin direkt varlığı nedeniyle meydana gelen granülomatöz yangı (özellikle uveitise sebep olan immün–kompleks birikimi), CVL'nin sistemik etkilerinden hipertansiyon (retinal lezyonlar) gibi patogenetik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (García–Alonso ve ark. 1996, Agut ve ark. 2003).

Kilo kaybı özellikle hastalığın uzun süre devam ettiği köpeklerde sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur (Slappendel 1988). Triptofan gibi esansiyel besin maddelerinin konak ve parazit tarafından kullanılarak tüketilmesi ve anoreksinin buna neden olabileceği bildirilmektedir. Bunun yanı sıra barsak absorpsiyonunda azalma ve renal değişikliklerinde rol oynadığı bildirilmektedir. (Slappendel 1988, Jüttner ve ark. 2001). Epistaksisin trombositopeni, trombositopati, hyperglobulineminin neden olduğu hyperviskozite, rhinitis, nasal ülserasyon, immün–kompleks vaskulitise bağlı olarak gelişebileceği bildirilmektedir (Jüttner ve ark. 2001, Petanides ve ark. 2008).

Miyokardiyal lezyonların ise granülomatöz yangıya, immün–kompleks birikimine ve sistemik hipertansiyona bağlı olarak meydana gelebildiği saptanmıştır (Torrent ve ark. 2005, Cortadellas ve ark. 2006).

Hastalıkta merkezi sinir sistemi bulgularına nadiren rastlanmaktadır. Davranış değişiklikleri, nöbetler, meningitis, spinal hemorajiler gibi merkezi sinir sistemi bulguları görülebilir. Bu bulguların parazitin varlığı nedeniyle oluşan granülomatöz yangı, vaskulitis ve meninkslerde immün–kompleks birikimi nedeniyle oluştuğu tespit edilmiştir (Guttadauro, 2004, Torrent ve ark. 2005).

Asites, CanVL'li köpeklerde nadiren tespit edilen bir bulgudur (Ciaramella ve ark. 1997, Koutinas ve ark. 1999, Dantas–Torres ve ark. 2006). Asitesli köpeklerin abdominal sıvılarında amastigotlara rastlanabileceği vurgulanmaktadır (Dantas–Torres ve ark. 2006). Meydana gelen asitesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte meydana gelen sistemik vaskulitise bağlı olarak şekillenebildiği bildirilmektedir (Pumarola ve ark. 1991).

Köpeklerde sistemik kronik bir hastalığa neden olan CanVL'de görülebilen klinik bulgular ve görölme sıklığı çizelge 1.3.1'de özetlenmiştir (Slappendel 1988, Denerolle 1996, Ciaramella ve ark. 1997, Koutinas ve ark. 1999, Paltrinieri ve ark. 2010).



Çizelge 1.3.1. CanVL’de görülen başlıca klinik bulgular ve görülme sıklıkları (Slappendel 1988, Denerolle 1996, Ciaramella ve ark. 1997, Koutinas ve ark. 1999)

Klinik Bulgular	Slappendel	Denerolle	Ciamarella	Koutinas
	1988	1996	ve ark.	ve ark.
	80 olgu	125 olgu	1997	1999
	(%)	(%)	150 olgu	158 olgu
			(%)	(%)
Lenfadenopati	90	71,2	88,7	65,2
Deri tutulumu	89	81,6	>56	81
Kilo kaybı	60	67,2	32	25,3
Kaşeksi	47,5	67,2	1,5	24,7
Azotemi	45	23,2	16	38,1
Artan sıvı alımı	40	-	3	3,8
Anormal hareket	37,5	-	4	3,2
Yüksek ateş	36	67,2	4	-
Anoreksi	32,5	67,2	18	16,5
Konjunktivitis	32,5	1,6	16	24,1
Şiplenomegali	32,5	16,8	53,3	9,5
Diyare	30	-	3	3,8
Epistaksis	15	10,4	10	3,8
Ağrı	-	6,4	4	-
Anormal tırnaklar	20	-	24	30,5
Melena	12,5	1,6	-	-
Rinitis	10	-	-	1,9
Keratit	7,5	-	16	5,1
Pnömoni	1,5	-	-	1,9
İkterus	1,5	-	-	-
Üveitis	0,8	4,8	16	8,2
Panoftalmis	0,8	-	16	-
Osteitis	-	4	-	-
Böbrek yetmezliği tek semptom	-	4	4	-
Kanın viskozitesinde artış	-	2,4	-	-
Purpura	-	1,6	-	-
Ülseratif stomatit	-	0,8	-	5,7

Söz konusu parazit insanlarda dalak, lenf nodu (Keenan ve ark. 1984), deri (Ginel ve ark. 1993), akciğer (Longstaffe ve ark. 1983), barsaklar (Mugai ve ark. 1983), koroid plexus (Nieto ve ark. 1996) gibi dokulara invaze olabilmektedir. Yine son sözü edilen etkenin gerek

insanlarda (Prasad ve Sem, 1996), gerekse köpeklerde (Vinuelas ve ark. 2001) serebrospinal sıvıya göç edebildiği ispatlanmıştır. *L. infantum* ile doğal infekte köpeklerde serebrospinal sıvıda antileishmanial Ig G antikoru tespit edilmiştir. Koroid plexusta gerek intersitisyel gerekse intravasküler depolanan Ig G antikoru ve *Leishmania* antijenleri patolojik olarak süngerimsi tarzda reaksiyonlarla karakterize nöronal dejenerasyon, amloid birikimi ve glial hücre mobilizasyonu ön plana çıkmaktadır (Garcia-Alonso ve ark. 1996).

Canine Visceral Leishmaniasis’li bir olguda düşük serum T4 düzeyi, TSH stimülasyon testi, sintigrafik muayene sonucu hipotiroidizm tanısı konulmuş, tiroid biyopsi örneğinde çok sayıda *Leishmania sp.* amastigotunun varlığı saptanmıştır (Cortese ve ark. 1999). Ülkemizde 5 yaşlı schnauzer ırkı bir köpekte IFAT ile 1/512 antileishmanial antikor titresi belirlenmiş ve köpekte hipotiroidizm ve hipomagnezemi tespit edilmiştir (Değer ve ark. 2011).

Doğal olarak *L. chagasi* ile infekte 30 semptomatik köpekte yüksek ateş, kaşeksi ve lenf yumrularında büyüme saptanmış, köpeklerden üçünde nöbet ataksi ve paraliz ile birlikte nörolojik semptomlar belirlenmiştir. Anılan 3 olguda da serebrospinal sıvıda antileishmania antikoru saptanmış olup lenf yumrularında da amastigotların varlığı tespit edilmiştir (Lima ve ark. 2003) Canine Visceral Leishmaniasis.’in serebral tipte patolojiyle ilişkili olarak klinik ve patolojik bulgular gösterebileceği, bunda *Serebral Leishmaniasis* olarak adlandırılabilceği bildirilmektedir (Garcia-Alonso ve ark. 1996, Vinuelas ve ark. 2001). Koroid plexus ve meningeslerde belirlenen amastigotlar etkeninin serebrospinal sıvıdaki dağılımını ve enfeksiyon oluşturma yeteneğini açıklamaktadır (Vinuelas ve ark. 2001).

1.4. Laboratuvar Bulguları

Canine Visceral Leishmaniasis’de klinik bulgular, etkenin etkilediği organa, hastalığın seyrine, safhasına ve şiddetine göre değişiklik gösterebilmektedir. Görülebilen bazı laboratuvar bulguları, hiperproteinemi, hiperglobulinemi, hipoalbuminemi. albumin/globulin oranında azalma, nonrejeneratif anemi, trombositopeni, lökositosis/lökopeni, ALT, GGT ve ALP aktivitesinde artış, üre ve kreatinin düzeyinde yükselme, hafif veya şiddetli proteinüri ve cTnI seviyesinde artış görülebilmektedir (Ciaramella ve ark. 1997, Slappendel ve Ferrer, 1998, Koutinas ve ark. 1999, Silvestrini ve ark. 2012). Yine son dönemde literatürde pıhtılaşma bozukluklarına ilişkin bildirimlerde bulunulmakta (Balıkçı ve ark. 2015), bununla ilişkili olarak D-dimer seviyelerinin artabileceği bildirilmektedir (Balıkçı ve ark. 2015, Ural 2015).

1.5. Tanı

Direkt tanı iki şekilde yapılabilmektedir. Kemik iliği, lenf yumruları, deri veya periferik kan gibi enfekte doku ve organlardan alınan örneklerin mikroskopik muayenesinde *Leishmania* amastigotları görülebilmektedir (Alvar ve ark. 2004). Histopatolojik muayenede ise doku ve organların histopatolojik muayenelerinde parazit tespit edilerek tanı konulmaktadır (Moreira ve ark. 2007).

İndirekt tanıda immunohistokimyasal yöntem ile enfekte köpeklerin serumlarında indirekt peroksidaz reaksiyonunun saptanması esasına dayanmaktadır (Baneth, 2005). İnvivo ve invitro kültür yöntemleride indirekt tanıda kullanılabilir (Ciaramella ve ark. 1997, Andrade ve ark. 2002, Baneth 2005, Saridomichelakis 2009).

Serolojik yöntemlerden İndirekt İmmunofluoresan Antikor Testi (IFAT), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve İmmunokromatografik hızlı testler hastalığın tanısında kullanılabilen testlerdir (Ciaramella ve ark. 1997, Baneth 2006, Saridomichelakis 2009, Silvestrini ve ark. 2012).

Moleküler yöntemlerden Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) hastalığın tanısında ve sağaltım etkinliğinin izlenmesinde güvenle kullanılacak bir yöntemdir. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile tam kan, kemik iliği aspiratı, lenf yumrusu aspiratı, deri biyopsisi ve konjunktival svab gibi pek çok klinik örnek *Leishmania* DNA'sının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Andrade ve ark. 2002, Strauss–Ayali ve ark. 2004, Maia ve ark. 2006, Saridomichelakis 2009).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyalinin Seçimi

Çalışmanın materyalini Antalya İl sınırları içerisinde yaşayan 100 adet çeşitli yaş, farklı ırk ve cinsiyetlerdeki dermatolojik ve fiziksel muayenede CanVL şüpheli köpekler oluşturdu.

Çalışmada, hasta sahipleri bilgilendirildikten sonra izinleri alınarak kan örnekleri toplandı.

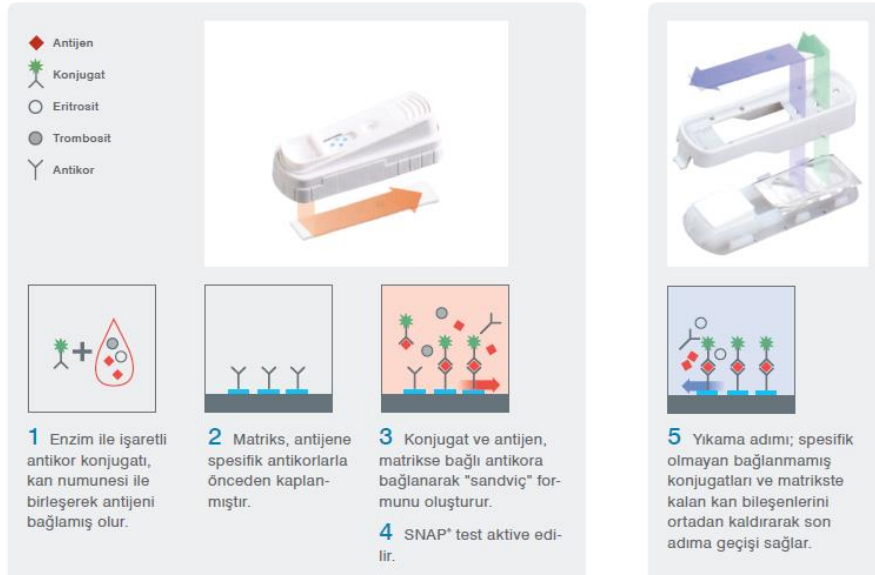
2.2. Tanı

Çalışmaya alınan köpeklerden alınan kan örnekleri, tanının konulması için hızlı test kitine (Snap Leishmania Test IDEXX®, United Kingdom) tabi tutuldu.

2.2.1. Hızlı Test Kitinin Çalışma Prensibi ve Uygulanması

Hızlı test kitinin çalışma prensibi şekil 2.2.1.1’de gösterilmiştir.

SNAP® Hızlı Test - ELISA Teknolojisi



Şekil 2.2.1.1. Snap Leishmania hızlı test kitinin çalışma prensibi (Anonim 1)

Çalışmaya dahil edilen köpeklerin kan örnekleri EDTA antikoagülant içeren 2ml’lik tüplere alındıktan sonra 2 damla kan örneği ve 6 damla Snap Leishmania bufferi 5 defa alt üst

edilerek karıştırıldı ve test kitine damlatıldı. 10 dakika sonrasında test kitinin gösterge panelinin sağ tarafında işaret beliren test kitleri pozitif olarak, işaret belirmeyenler ise negatif olarak belirlendi (Şekil 2.2.1.2).



Şekil 2.2.1.2. Pozitif Snap Leishmania test kiti

2.3. Fiziksel ve Hematolojik Muayeneler

Test ile CanVL ile enfekte olduğu belirlenen hayvanlarda anamnez, yaş, cinsiyet, geldiği yer, fiziksel muayene bulguları kaydedildi ve tam kan tahlili (EDTA antikoagülanlı 2 ml tüplere ön bacakta *Vena cephalica antebrachii*'den alınan kanlar ile) yapılarak kan verileri kaydedilerek değerlendirildi.

2.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS statistical software package (version 22; SPSS Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Çalışmadaki olguların verilerin dağılımı normal dağılım göstermediği belirlendi. Logaritmik transformasyon işlemine rağmen dağılımların tekrar normal olmadığı belirlendiğinden, non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırmalar yapılarak, çoklu (post-hoc) karşılaştırmalar eşleştirilmiş metot kullanılarak gerçekleştirildi.



3. BULGULAR

Yüz köpeğin 28'inde (% 28) Snap Leishmania test kiti ile CanVL yönünden pozitif bulunmuştur. 28 seropozitif köpekten 25'i Canine Visceral Leishmaniasis 'in iki veya daha fazla klinik belirtisi gösterdiği ve iki seropozitif köpek asemptomatik olduğu kaydedildi. (Şekil 3.1-3.3). Seropozitif köpeklerde kilo kaybı, dermatolojik problemler, onikogripozis ve lenfadenopati en sık rastlanan klinik bulgular olarak tespit edildi. Onsekiz (% 64.3) köpek dişi ve on (% 35.7) erkekti. Dişi köpeklerde enfeksiyon oranı % 18 (18/100), erkek köpeklerde % 10 (10/100) olarak tespit edildi.



Şekil 3.1. Leishmania pozitif olarak belirlenen altı yaşlı melez bir köpekte anoreksi ve yaygın alopesi ile seyreden ekzfoliyatif dermatitis



Şekil 3.2. Leishmania pozitif olarak belirlenen iki yaşlı Rottweiler cinsi köpekte perioküler alopesi ve kulak ucu dermatozu



Şekil 3.3. Leishmania pozitif olarak belirlenen bir yaşlı melez bir köpekte şiddetli dermatolojik bulgular

3.1. Olgulara Ait Demografik Bulgular

Çalışma kapsamında CanVL pozitif çıkan köpeklere ait demografik bilgiler Çizelge 3.1.1'de gösterildi.

Çizelge 3.1.1. Pozitif olgulara ait demografik bulgular

Grup	No	Cinsiyet	İrk	Yaş (Yıl)
Leishmania pozitif	1	E	Melez	2
	2	D	Spaniel Cooker	1
	3	E	Melez	2
	4	D	Golden retriever	3
	5	D	Melez	4
	6	D	Labrador Retriever	1
	7	E	Melez	1
	8	D	Kangal	3
	9	E	Rottweiler	1
	10	D	Melez	5
	11	D	Pointer	3
	12	D	Golden retriever	9
	13	E	Golden retriever	4
	14	D	Melez	5
	15	D	Melez	5
	16	D	Melez	6
	17	E	Pointer	3
	18	D	Pointer	8
	19	D	Melez	4
	20	E	Rottweiler	7
	21	D	Rottweiler	2
	22	E	Labrador Retriever	3
	23	D	Melez	3
	24	D	Melez	3
	25	D	Spaniel Cooker	6
	26	D	Melez	
	27	E	Melez	
	28	E	Melez	

3.2. Klinik Bulgular

Çalışma kapsamındaki köpeklerde belirlenen klinik bulgular çizelge 3.2.1'de bildirilmiştir.

Çizelge 3.2.1. Çalışma kapsamındaki pozitif olgularda belirlenen klinik bulgular

Klinik Bulgular	Leishmania Pozitif (%)
Lenfadenopati	80
Deri tutulumu	78
Kilo kaybı	70
Artan sıvı alımı	38
Yüksek ateş	38
Anoreksi	45
Konjunktivitis	37,5
Diyare	28
Epistaksis	14
Ağrı	8
Onikogripozis	25
Melena	15
Rinitis	12,5
Keratit	10
Pnömoni	2,5
Üveitis	2,5

Leishmania pozitif olan köpeklerde lenfadenopati (%80), dermatolojik lezyonlar (78), kilo kaybı (%70), sıvı alımında artış (%38), yüksek vücut sıcaklığı (%38), anoreksi (%45), konjunktivitis (%37.5), diyare (%28), epistaksis (%14), ağrı (%8), onikogripozis (%25), melena (%15), rhinitis (%12.5), keratit (%10), pnömoni (%2.5) ve üveitis (%2.5) gibi çeşitli semptomlar belirlendi.

3.3. Hematolojik Bulgular

Çalışma kapsamındaki köpekler Canine Visceral Leishmaniasis pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki gruba ait hematolojik bilgileri ile istatistikleri çizelge 3.3.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.3.1. Çalışma gruplarındaki hayvanların hematolojik bilgilerinin istatistiksel bilgileri

Veri	Gruplar		P değeri
	Leishmania pozitif	Leishmania negatif	
WBC($10^3/\text{mm}^3$)	16.2±3.8 (9.8-23.2)	8.7±2.1 (5.3-10.2)	0.047
RBC(million/ mm^3)	5.4±1.0 (5.2-7.1)	6.3±0.9 (6.1-8.2)	0.002
HGB(g/dl)	11.6±0.9 (10.0-15.3)	15.2±1.8 (13.3-17.2)	0.006
HCT(%)	35.3±2.6 (29.8-41.3)	42.8±2.1 (40.0-47.2)	0.001
MCV(μm^3)	62.6±1.4 (61.0-65.0)	65.0±1.9 (62.0-68.0)	0.428
MCHC(g/dl)	36.0±2.1 (35.4-36.9)	33.2±1.9 (31.4-37.6)	0.048
PLT(mm^3)	428.4±214 (215-672)	320.4±58.4 (256-425)	0.156

Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Ortalama (\pm standart sapma) WBC değerleri açısından negatif ile pozitif grup arasında ($p=0.047$), ortalama RBC değerleri açısından negatif ile diğer grup arasında ($p=0.002$) belirgin farklar mevcuttu. Ortalama HGB değerleri açısından ($p=0.006$), ortalama HCT değerleri açısından ($p=0.001$); ortalama MCHC değerleri açısından ($p=0.048$) belirgin istatistiksel farklar mevcuttu.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Leishmaniasis üzerine epidemiyolojik araştırmalar, endemik bölgelerde durumun anlaşılması ve kontrol stratejilerinin oluşturulması için temel araştırmalardır (Desjeux 2004). Köpek popülasyonları için enfeksiyon düzeylerinin belirlenmesi hastalık semptomları, anti-leishmanial antikor titreleri ve parazitin mikroskopik tespiti de dahil olmak üzere çeşitli parametrelerin değerlendirilmesine bağlıdır (Özensoy ve ark. 1998). Büyük bir köpek popülasyonunda, değişken klinik bulgular, asemptomatik köpeklerin varlığı ve parazitolojik yöntemlerin düşük hassasiyeti nedeniyle, Canine Visceral Leishmaniasis seroprevalansının araştırılması için serolojik tanı yöntemleri sıklıkla kullanılmıştır (Ciaramella ve ark. 1997). Bu çalışmada sağlanan bulgular, daha yüksek duyarlılığından dolayı CanVL'in IFAT tarafından teşhis edilebileceğini gösteren daha önceki gözlemleri teyit etmektedir (Abranches ve ark. 1991). Bu çalışmada 100 köpeğin kan örnekleri toplanmış ve hastalık ELİSA ile belirlenmiştir. Canine Visceral Leishmaniasis'in Türkiye'de varolduğu bilinmesine rağmen epidemiyolojik durumun ortaya konması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Canine Visceral Leishmaniasis'in seroprevalansı vektör popülasyonu varlığı, nem ve iklim gibi ekolojik koşullar ve rezervuarların immünolojik yanıtı ile ilişkili olarak endemik bölgelerde farklılık gösterebilmektedir (Gambino ve ark. 1997). Önceki çalışmalar, CanVL seroprevalansının Türkiye'nin farklı bölgelerinde % 2.58 -% 28.26 aralığında olduğunu göstermiştir (Badaro ve ark. 1986, Ertabaklar ve ark. 2005, Özensoy ve ark. 1998, 2005, 2009s). Köpeklerde yapılan çalışmaların sonucu CanVL enfeksiyonunun Türkiye'de yaygın olduğunu kanısına varılmıştır. Bu çalışmada Antalya İli'inde 100 adet köpekten alınan kan örneğinden elde edilen Canine Visceral Leishmaniasis seroprevalansı % 28'dir. Bu sonuç hastalığın kaynağı ve Phlebotomus kum sineklerinin varlığı ile ilgili önceki çalışmalar tarafından desteklenmektedir.

Canine Visceral Leishmaniasis seroprevalansının yakındaki ülkelerde ve Akdeniz havzasında farklı oranlarda görüldüğüne dair araştırmalar mevcuttur. Canine Visceral Leishmaniasis seroprevalansı Portekiz'de % 0.7-8.5 olarak bildirilmiştir (Gambino ve ark. 1997). Moreno ve Alvar (2002) aynı zamanda Apulia Bölgesi'nde hastalığın seroprevalansının % 14.5 olduğunu ve İtalya'nın Toskana Bölgesinde % 24'lük bir oranda bulunduğu bildirmiştir. İtalya'da yapılan bir başka araştırmada 326 köpek, IFAT kullanılarak serolojik olarak taranmış, seropozitiflik oranı % 40.4 olarak bulunmuştur (Maroli ve ark. 2001).

Sicilya'da da prevalans % 44.9 olarak tespit edilmiştir (Gambino ve ark. 1997). Yunanistan'da ise hastalık % 22.4'lük seroprevalans oranı ile endemiktir (Gallego 2001). Canine Visceral Leishmaniasis'in seroprevalansı Tunus'da % 6 (Ben Said ve ark. 1992), Cezayir'de % 37.5 (Belazzoug 1987), Malta'da % 17.3 (Dye ve ark. 1992), Kıbrıs'da % 10 (Deplazes ve ark. 1998) ve İsrail'de % 11.5 (Baneth ve ark. 1998) olduğu bildirilmektedir. Bu çalışma ile Türkiye'de Akdeniz bölgesinde bulunan enfeksiyonun seroprevalansının (% 28) İsrail, Tunus, Kıbrıs ile benzer olduğu gözlemlenmektedir. Fakat yakındaki ülkeler ve Akdeniz havzası göz önüne alındığında, diğer ülkelere kıyasla daha yüksek bir oranda olduğu gösterilmiştir. Bu değişken yaygınlık oranları Güneydoğu Akdeniz ülkelerinde vektörün yaygınlığını, tarımsal ilaçlama uygulamalarında değişiklikleri, ithal köpek popülasyonlarında artış ve semptomatik köpeklerin yanlış tedavi yöntemlerinin uygulanması ve artan iklim ısınmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Papadopoulou ve ark. 2005). Canine Visceral Leishmaniasis 'in yaşa bağlı olmadığı (Moreno ve Alvar 2002) fakat iki yaş altı ve özellikle 8 yaşından büyük hayvanlarda nadiren görüldüğü bildirilmiştir (Ciaramella ve ark. 1997). Bu çalışmada pozitif çıkan hayvanların yaş aralıkları diğer çalışmalara uyumlu olarak 1-9 arasında bulundu.

Erkek seropozitif köpek sayısı, bazı yazarların raporlarına göre dişilerden anlamlı derecede yüksek ($P < 0.05$) olarak tespit edilmiştir (Ciaramella ve ark. 1997, Moreno ve Alvar 2002, Özensoy ve ark. 1998) ve bu çalışmada da seropozitif köpeklerin 10'u erkek (%35.7), 18'i dişi (% 64.3) olarak belirlenip diğer çalışmalara benzer şekilde dişi köpeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla seropozitivite tespit edilmiştir ($P < 0.05$).

Deri lezyonları, kilo kaybı, lokal veya yaygın lenfadenopati ve solgun mukoz membran CanVL'de önemli klinik bulgular olarak bildirilmektedir (Özensoy ve ark. 2005). Çalışmamızda, 28 seropozitif köpekten 2'sinde klinik semptomlar gözlenemedi. Semptomatik köpek sayısındaki artış, barınaktaki yetersiz koşullar, yetersiz bağışıklık yanıtı ve hastalığın şiddeti, sağaltılmamış köpekler ve eşzamanlı bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, sokak köpeklerinde Antalya ilinde CanVL seroprevalansını saptandı (%28). Bu çalışmanın sonucunun, insan ve köpekle ilgili daha ileri çalışmalara referans olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Türkiye'de, veteriner hekim ve insan pratisyenleri için hastalık hakkında yeterli bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır, böylece bölgede gerekli koruma, önlemlerin alınması sağlanacağı düşünmekteyiz. Canine Visceral Leishmaniasis 'in insan hastalığı için potansiyel bir risk olduğu ve önemli ekonomik kayıplara neden olabileceği gerçeğini göz önüne alırsak, kanımızca, semptomatik ve asemptomatik köpek popülasyonlarını ve insanları tespit etmek için düzenli olarak seroprevalans çalışmaları yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- ABRANCHES P, SILVA-PEREIRA MC, CONCEICAO-SILVA FM, SANTOS-GOMES GM, JANZ JG (1991) Canine leishmaniasis: Pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *Journal of Parasitology*, 77, 557-561.
- AGUT A, CORZO N, MURCIANO J, LAREDO FG, SOLER M (2003) Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*, 153, 648-652.
- ALVAR J, CANAVATE C, MOLINA R, MORENO J, NIETO J (2004) Canine leishmaniasis. *Advance in Parasitology*, 57, 1-88.
- ANDRADE H, TOLEDO V, MARQUES M, SILVA J, TAFURI W, MAYRINK W, GENARO O (2002) *Leishmania chagasi* is not vertically transmitted in dogs. *Veterinary Parasitology* 103, 71-81.
- ANONİM 1. www.mvm.com.tr/mvm/wp-content/themes/v1/download/idx/SNAP.Poster.pdf. Erişim Tarihi: 13.01.2017.
- AYDENİZÖZ M, YAĞCI BB, ÖZKAN AT, DURU SY, GAZYAĞCI AN (2010) Kırıkkale'deki köpeklerde Mikrokültür yöntemi ve IFAT ile visseral leishmaniosisin prevalansının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 34 (1): 1 - 5, 2010
- BADARO R, JONES TC, CARVALHO EM, SAMPAIO D, REED SG, BARRAL A, TEIXEIRA R, JOHNSON WD (1986) New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*, 154, 1003-1011.
- BALIKÇI C, GÜLTEKİN M, URAL K (2015) Evre I – II Canine Visceral Leishmaniasis ile Enfekte Köpeklerde Koagülasyon Profili. *XI. Veteriner İç Hastalıkları Kongresi*, 21-24 Mayıs 2015, Samsun.
- BANETH G, DANK G, KEREN-KORNBLATT E, SEKELES E, ADINI I, EISENBERGER CL, SCHNUR LF, KING R, JAFFE CL (1998) Emergence of visceral leishmaniasis in central Israel. *Am J Trop Med Hyg*, 59, 722-755.
- BANETH G, KOUTINAS AF, SOLANO-GALLEGO L, BOURDEAU P, FERRER L (2008) Canine leishmaniosis new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*, 24, 324-330.
- BANETH G (2006) Canine leishmaniasis. In Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd ed. St. Louis (MO): Saunders/Elsevier, 696-698.
- BANULS AL, HIDE M, PRUGNOLLE F (2007) *Leishmania* and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Advances in Parasitology*, 64, 107-109.
- BARROUIN-MELO SM, LARANGEIRA DF, SANTOS SO (2006) A standardized cytological and immunochemical method for the analysis of fine-needle aspirates: assessment of leukocyte population changes in canine visceral leishmaniosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 111, 251-261.
- BELAZZOUG M (1987) La leishmaniose canine en Algérie. *Maghreb Veterinaire*, 3, 11-13.
- BEN SAID M, JAIEM A, SMOORENBURG M, SEMIAO-SANTOS SJ, BEN RACHID MS, EL HARİTH A (1992) Canine leishmaniasis in the region of Enfidha (Central Tunisia) assessment of seroprevalence with direct agglutination (DAT) and indirect immunofluorescence (IFAT). *Bull Soc Pathol Exot*, 85, 159-163.
- BLANC C, ROBERT A (1984) Cinquieme observation de kala-azar congenital. *La Presse Medicale*, 13, 1751.

- BRANDONISIO O, CARELLI G, ALTAMURA M (1990) Circulating immune complexes and autoantibodies in canine leishmaniasis. *Parassitologia*, 32, 275–281.
- BURACCO P, ABATE O, GUGLIELMINO R, MORELLO E (1988) Osteomyelitis and arthrosynovitis associated with *Leishmania donovani* infection in dog. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 29–30.
- CHABANNE L, FOURNEL C, FAURE JR, VEYSSEYRE CM, RIGAL D, BRINGUIER JP, MONIER JC (1993) IgM and IgA rheumatoid factors in canine polyarthritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 39, 365-379.
- CHATTERJEE M, BANETH G, JAFFE CL, SHARMA V, MANDAL C (1999) Diagnostic and prognostic potential of antibodies against O-acetylated sialic acids in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 70, 55–65.
- CIARAMELLA P, CORONA S (2003) Canine leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 25, 358–368.
- CIARAMELLA P, OLIVA G, DE LUNA R, GRANDONI L, AMBROSIO R, CORTESE L, SCALONE A, PERSECHINO A (1997) A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*, 141, 539–543.
- COLOMBO FA, ODORIZZI RM, LAURENTI MD, GALATI EA, CANAVEZ F, PEREIRA-CHIOCCOLA VL (2011) Detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* RNA in fleas and ticks collected from naturally infected dogs. *Parasitology Research*, 109(2), 267-274.
- CORTADELLAS O, FERNANDEZ DEL PALACIO MJ, BAYON A, TALAVERA J (2006) Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 941–947.
- CORTADELLAS O, FERNANDEZ DEL PALACIO MJ, TALAVERA J, BAYON A (2008) Glomerular filtration rate in dogs with leishmaniasis and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 293–300.
- CORTESE L, OLIVA G, CIARAMELLA P, PERSECHINO A, RESTUCCI B (1999) Primary hypothyroidism associated with leishmaniasis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(6), 487-492.
- CRAWFORD MA, FOIL CS (1989) Vasculitis: clinical syndromes in small animals. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 11, 400-415.
- DANTAS-TORRES F, DE BRITO ME, BRANDAO-FILHO SP (2006) Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. *Veterinary Parasitology*, 140(1–2), 54–60.
- DANTAS-TORRES F, MARTINS TF, PAIVA-CAVALCANTI M, FIGUEREDO LA, LIMA BS, BRANDAO-FILHO SP (2010) Transovarial passage of *Leishmania infantum* kDNA in artificially infected *Rhipicephalus sanguineus*. *Experimental Parasitology*, 125, 184–185.
- DE LUNA R, FERRANTE M, SEVERINO L, AMBROSIO R, PIANTEDOSI D, GRADONI L, LUCISANO A, PERSECHINO A (2000) Decreased lipid fluidity of the erythrocyte membrane in dogs with leishmaniasis-associated anaemia. *Journal of Comparative Pathology*, 122, 213–216.
- DEĞER TB, ATASOY A, PAŞA S, URAL K, ERTABAKLAR H, BODUÇ E (2011) Köpek Visseral Leishmaniasisinde hipotiroidizm ve hipomagnezemi. 9. *Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi* 5-8 Mayıs 2011 Antalya Türkiye. Poster Sunumu s 288.
- DENEROLLE P (1996) Leishmaniosis canine: difficulté du diagnostic et du traitement. *Pratique Médicale et Chirurgienne des Animaux de Campagne*, 31, 137–145.

- DEPLAZES P, GRIMM F, PAPAPRODROMOU M, CAVALIERO T, GRAMICCIA M, CHRISTOFI G, CHRISTOFI N, ECONOMIDES P, ECKERT J (1998) Canine leishmaniosis in Cyprus due to *Leishmania infantum* MON 1. *Acta Trop*, 71, 169-178.
- DESJEUX P (2004) Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comp Immun Microbiol Dis*, 27, 305-318.
- DINIZ SA, MELO MS, BORGES AM, BUENO R, REIS BP, TAFURI WL, NASCIMENTO EF, SANTOS RL (2005) Genital lesions associated with visceral leishmaniasis and shedding of *Leishmania sp.* in the semen of naturally infected dogs. *Veterinary Pathology*, 42, 650-658.
- DOS-SANTOS WL, JESUS EE, PARANHOS-SILVA M (2008) Associations among immunological, parasitological and clinical parameters in canine visceral leishmaniasis: Emaciation, spleen parasitism, specific antibodies and leishmanin skin test reaction. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123, 251-259.
- DYE C, KILLICK-KENDRICK R, VITUTIA MM, WALTON R, KILLICK-KENDRICK M, HARITH AE, GUY MW, CANAVATE MC, HASIBEDER G (1992) Epidemiology of canine leishmaniasis: Prevalance, incidence and basic reproduction number calculate from a cross- sectional serological survey on the island of Gozo, Malta. *Parasitol*, 105, 31-41.
- ENGWERDA CR, KAYE PM (2000) Organ-specific immune responses associated with infectious disease. *Immunology Today*, 21, 73-78.
- ERTABAKLAR H, OZENSOY TOZ S, OZKAN AT, RASTGELDI S, BALCIOGLU IC, OZBEL Y (2005) Serological and entomological survey in a zoonotic visceral leishmaniasis focus of North Central Anatolia, Turkey: Çorum province. *Acta Trop*, 93, 239-246.
- FERRER L, RABANAL R, DOMINGO M, RAMOS JA, FONDEVILA A (1988) Identification of *Leishmania* amastigotes in canine tissues by immunoperoxidase staining. *Research in Veterinary Science*, 44, 194-196.
- FERRER L, SOLANO-GALLEGO L, ARBOIX M, ARBEROLA J (2002) Evaluation of the specific immune response in dogs infected by *Leishmania infantum*. In: Thoday KL, Foil C, Bond R (eds.) *Advances in Veterinary Dermatology*, Oxford, UK, Blackwell Science, 4, 92-99.
- FERRER L (2002) The pathology of canine leishmaniasis. In: Killick-Kendrick R, ed. *Canine leishmaniasis: Moving Towards a Solution. Proceedings of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum. Sevilla, Spain, Intervet International BV*, 21-24.
- FERRER L (1992) Leishmaniasis. In: Kirk, R. W., Bonagura, J. D. (eds). *Current Veterinary Therapy XI-Small Animal Practice*. Philadelphia W.B. Saunders, 266-270.
- FOGLIA MANZILLO V, OLIVA G, PAGANO A (2006) Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: Evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of *Leishmania* infection in kennelled stray dogs. *Veterinary Parasitology*, 142, 142-145.
- FONDEVILA D, VILAFRANCA M, FERRER L (1997) Epidermal immunocompetence in canine leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 56, 319-327.
- GALLEGO SL (2001) *Leishmania infantum* and dog: Immunological and epidemiological studies about infection and diseases. Tesi doctoral, Facultat de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona.
- GAMBINO G, BASILE A, MOCCIARO C, CHIFARI N, GRAZOA ZOSA M, CORROERE G, MORA L, POCCHONE E, MANSUETO P, TANTOLLO R, VOTALE G, MANSUETO S (1997) La leishmaniosi canina in provoncia di Catania: Situazione epidemiological del 1993-1994. *G Mal Infett*, 3, 293-297.
- GARCOA-ALONSO M, BLANCO A, REONA D, SERRANO FJ, ALONSO C, NOETO CG (1996) Immunopathology of the uveitis in canine leishmaniasis. *Parasite Immunology*, 18, 617-623.

- GAVGANO ASM, MOHOTE H, EDROSSOAN GH, MOHEBALO M, DAVOES CR (2002) Domestic dog ownership in Iran is a risk factor for human infection with *Leishmania infantum*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67(5), 511–515.
- GAZYAĞCI S, GAZYAĞCI AN, KILIÇ S, ÇELEBİ B, BABÜR C, ÖCAL N (2008) Amasya ilinde bir köpekte visceral leishmaniasis, *Kocatepe Vet J* (2008) 1: 69-71
- GONEL PJ, MOZOS E, FERNÁNDEZ A, MARTÍNEZ A, MOLLEDA JM (1993) Canine pemphigus foliaceus associated with leishmaniasis. *Veterinary Record*, 133, 526-527.
- GOUNCHETTI RC, MAYRINK W, CARNEIRO CM, CORRÊA-OLIVEIRA R, MARTINS-FILHO OA, MARQUES MJ, TAFURI WL, REIS AB (2008) Histopathological and immunohistochemical investigations of the hepatic compartment associated with parasitism and serum biochemical changes in canine visceral leishmaniasis. *Research in Veterinary Science*, 84, 269–277.
- GRADONI L, FOGLIA MANZILLO V, PAGANO A, PIANTEDOSI D, DE LUNA R, GRAMICCIA M, SCALONE A, DI MUCCIO T, OLIVA G (2005) Failure of a multi-subunit recombinant leishmanial vaccine (MML) to protect dogs from *Leishmania infantum* infection and to prevent disease progression in infected animals. *Vaccine*, 23, 5245–5251.
- GUTTADAURO S (2004) Intracranial granuloma in a leishmaniasis affected dog. In: *Proceedings of the International Congress on Canine Leishmaniasis. Naples, Italy, SCIVAC*, s 89.
- HANEDAN B, BORKU MK, OZKANLAR Y, HAYDARDEDEOĞLU AE, GAZYAGCI S, AYDIN A, OZKANLAR S (2015) Efficacy of Amphotericin-B, clinicopathologic variables and oxidative stress markers in three Staffordshire Bull Terrier dogs with visceral leishmaniasis. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2015; 10(1): 33-38
- JÜTTNER C, RODRÍGUEZ SANCHEZ M, ROLLAN LANDERAS E, SLAPPENDEL RJ, FRAGÍO ARNOLD C (2001) Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural visceral leishmaniasis. *Veterinary Record*, 149, 176–179.
- KEENAN CM, HENDRICKS LD, LIGHTNER L, JOHNSON AJ (1984) Visceral leishmaniasis in the German shepherd dog. II. *Pathology. Veterinary Patholog*, 21, 80-86.
- KILLICK-KENDRICK R (1999) The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clinics in Dermatology*, 7(3), 279–289.
- KONTOS VJ, KOUTINAS AF (1993) Old World canine leishmaniasis. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 15, 949–960.
- KOUTINAS AF, POLIZOPOULOU ZS, SARIDOMICHELAKIS MN, ARGYRIADIS D, FYTIANOU A, PLEVRAKI KG (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, 376–383.
- LAPPIN MR (1992) Protozoal Diseases. In: *Small Animal Practise ed, Churchill livingstone: Morgan RV*, s 1231–1234.
- LEVY E, MYLONAKIS ME, SARIDOMICHELAKIS MN, POLIZOPOULOU ZS, PSYCHOGIOS V, KOUTINAS AF (2006) Nasal and oral masses in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 35, 115–118.
- LIMA VMF, GONÇALVES ME, IKEDA FA, LUVIZOTTO MCR, FEITOSA MM (2003) Anti-leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 485-489.
- LONGSTAFFE JÁ, JEFFERIES AR, KELLY F, BEDFORD PGC, HERRTAGE ME, DARKE PGG (1983) Leishmaniasis in imported dogs in the United Kingdom: a potential human hazard. *Journal of Small Animal Practice*, 24, 23-30.

- LOPEZ R, LUCENA R, NOVALES M, GINEL PJ, MARTIN E, MOLLEDA JM (1996) Circulating immune complexes and renal function in canine leishmaniasis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 43, 469-474.
- MAIA C, CRISTOVAO J, RAMADA J, ROLAO N, CAMPINO L (2006) Diagnóstico da leishmaniose canina pela técnica de PCR aplicada a sangue periférico em papéis de filtro Resultados preliminares. *Veterinary Medicine*, 47, 29-33.
- MANCIANTI F, SOZZI S (1995) Isolation of *Leishmania* from a newborn puppy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(4), 402.
- MANNA L, REALE S, VITALE F (2008) Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Veterinary Journal*, 177, 279-282.
- 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, 358-363.
- MARTINEZ-SUBIELA S, TECLES F, ECKERSALL PD, CERON JJ (2002) Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*, 150(8), 241-244.
- MOHEBALI M, TARAN M, ZARALI Z (2004) Rapid detection of *Leishmania infantum* infection in dogs: Comparative study using an immunochromatographic dipstick rk39 test and direct agglutination. *Veterinary Parasitology*, 121, 239-245.
- MOLANO I, ALONSO MG, MIRON C, REDONDO E, REUENO JM, SOTO M, NIETO CG, ALONSO C (2003) A *Leishmania infantum* multi-component antigenic protein mixed with live BCG confers protection to dogs experimentally infected with *L. infantum*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92, 1-13.
- MOREIRA M, LUVIZOTTO M, GARCIA J, CORBETT C, LAURENTI M (2007) Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Veterinary Parasitology*, 145, 245-252.
- MORENO J, ALVAR J (2002) Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends in Parasitology*, 18(9), 399-405.
- MORENO P, LUCENA R, GINEL PJ (1998) Evaluation of primary haemostasis in canine leishmaniasis. *The Veterinary Record*, 142, 81-83.
- MUGAI R, GATEI DG, SHAUNAK S, WOZNAK A, BRYCESON ADM (1983) Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. *Lancet*, 27, 476-479.
- MURRAY HW, BERMAN JD, DAVIES CR, SARAVIA NG (2005) Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 366(9496), 1561-1577.
- MYLONAKIS ME, RALLIS T, KOUTINAS AF, LEONTIDES LS, PATSIKAS M, FLOROU M, PAPADOPOULOS E, FYTIANOU A (2006) Clinical signs and clinicopathologic abnormalities in dogs with clinical spirocercosis: 39 cases (1996-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228, 1063-1067.
- MYLONAKIS ME, SARIDOMICHELAKIS MN, LAZARIDIS V, LEONTIDES LS, KOSTOULAS P, KOUTINAS AF (2008) A retrospective study of 61 cases of spontaneous canine epistaxis (1998 to 2001). *Journal of Small Animal Practice*, 49, 191-196.
- 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 leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 133, 37-47.

- NATAMI A, SAHIBI H, LASRI S (2000) Serological, clinical and histopathological changes in naturally infected dogs with *Leishmania infantum* in the Khemisset province. Morocco. *Veterinary Research*, 31, 355–363.
- NEJJAR R, LEMRANI M, BOUCEDDA L, AMAROUC H, BENSLIMANE A (2000) Variation in antibody titres against *Leishmania infantum* in naturally infected dogs in northern Morocco. *Revue de Medecine Veterinaire*, 151, 841–846.
- NIETO CG, GARCÍA-ALONSO M, REQUENA JM, MIRÓN C, SOTO M, ALONSO C, NAVARRETE I (1999) Analysis of the humoral immune response against total and recombinant antigens of *Leishmania infantum*: correlation with disease progression in canine experimental leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 67(2), 117–130.
- NIETO CG, VIÑULAS J, BLANCO A, GARCIA-ALONSO M, VERDUGO SG, NAVARRETE I (1996) Detection of *Leishmania infantum* amastigotes in canine choroid plexus. *Veterinary Record*, 139, 346–347.
- NOLI C (1999) Canine leishmaniasis. *Waltham Focus*, 9(2), 16–24.
- ORDEIX L, SOLANO-GALLEGO L, 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, 187–191.
- OZENSOY S, OZBEL Y, TURGAY N, ALKAN MZ, GUL K, GILMAN-SACHS A, CHANG KP, REED SG, OZCEL MA (1998) Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg*, 59, 363–369.
- OZENSOY TOZ S, SAKRU N, ERTABAKLAR H, DEMIR S, SENGUL M, OZBEL Y (2009) Serological and entomological survey of zoonotic visceral leishmaniasis in Denizli Province, Aegean Region, Turkey. *New Microbiol*, 32, 93–100.
- ÖZENSOY TÖZ S, ÖZBEL Y, ERTABAKLAR H, YILDIZLI N, KORKMAZ M, ALKAN MZ (2005) Comparisons of clinical findings and serological data in the diagnosis of canine leishmaniasis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 29, 269–273.
- PALACIO J, LISTE F, GASCON M (1995) Urinary protein / creatinine ratio in the evaluation of renal failure in canine leishmaniasis. *Veterinary Record*, 137, 567–568.
- PALTRINIERI S, SOLANO-GALLEGO L, FONDATI A, LUBAS G, GRADONI L, CASTAGNARO M, CROTTI A, MAROLI M, OLIVA G, ROURA X, ZATELLI A, ZINI E (2010) Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 36(11), 1184–1191.
- PAPADOGIANNAKIS EI, KOUTINAS AF, SARIDOMICHELAKIS MN, VLEMMAS J, LEKKAS S, KARAMERIS A, FYTIANOU A (2005) Cellular immunophenotyping of exfoliative dermatitis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 104, 227–237.
- PAPADOPOULOU C, KOSTOULA A, DIMITRIOU D, PANAGIOU A, BOBOJIANNI C, ANTONIADES G (2005) Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. *J Infect*, 50, 53–60.
- PETANIDES TA, KOUTINAS AF, MYLONAKIS ME, DAY MJ, SARIDOMICHELAKIS MN, LEONTIDES LS, MISCHKE R, DINIZ P, BREITSCHWERDT EB, KRITSEPI M, GARIPIDOU VA, KOUTINAS CK, LEKKAS S (2008) Factors associated with the occurrence of epistaxis in natural canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 866–872.
- PINELLI E, KILLICK-KENDRICK R, WAGENAAR J (1994) Cellular and humoral immune response in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infection and Immunity*, 62, 229–235.

- POLI A, ABRAMO F, MANCIANTI F, NIGRO M, PIERI S, BIONDA A (1991) Renal involvement in canine leishmaniasis: a light-microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study. *Nephron*, 57, 444-452.
- PRASAD LSN, SEM S (1996) Migration of *Leishmania donovani* amastigotes in the cerebrospinal fluid. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55, 652-654.
- PUMAROLA M, BREVIK L, BADIOLA J, VARGAS A, DOMINGO M, FERRER L (1991) Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 105(3), 279-286.
- QUINNELL RJ, COURTENAY O, SHAW MA, DAY MJ, GARCEZ LM, DYE C, KAYE PM (2001) Tissue cytokine responses in canine visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(9), 1421-1424.
- REITHINGER R, DAVIES CR (2002) Canine leishmaniasis: novel strategies for control. *The 2nd International Forum on Canine Leishmaniasis. Spain*.
- RIERA C, VALLADARES JE (1996) Viable *Leishmania infantum* in urine and semen in experimentally infected dogs. *Parasitology Today*, 12(10), 412.
- RODES D, ACENA MC, GASCON M (1999) Etude cytologique et biochimique du fer medullaire chez les chiens atteints de leishmaniose et sa relation avec des parameters sanguines et seriques. *Revue de Medecine Veterinaire*, 150, 965-974.
- SAINT-ANDRE MARCHAL I, DEZUTTER-DAMBUYANT C, WILLETT BJ, WOO JC, MOORE PF, MAGNOL JP, SCHMITT D, MARCHAL T (1997) Infection of canine Langerhans cells and interdigitating dendritic cells by *Leishmania infantum* in spontaneous canine leishmaniasis. *Revue de Medecine Veterinaire*, 148, 29-36.
- SANCHEZ-ROBERT E, ALTET L, SANCHEZ A, FRANCINO O (2005) Polymorphism of Slc11a1 (Nramp1) gene and canine leishmaniasis in a case-control study. *Journal of Heredity*, 96(7), 755-758.
- SARIDOMICHELAKIS MN (2009) Advances in the pathogenesis of canine leishmaniasis: epidemiologic and diagnostic implications. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 471-489.
- SILVESTRI P, PIVIANI M, ALBEROLA J, RODRIGUES-CORTES A, PLANELLAS M, ROURA X, O'BREIN PJ, PASTOR J (2012) Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), 568-574.
- SLAPPENDEL RJ, FERRER L (1990) Leishmaniasis. In *Infectious diseases of the dog and cat* (eds), Greene CE. WB Saunders Co. Philadelphia, s 769-777.
- SLAPPENDEL RJ, FERRER L (1998) Leishmaniasis. In: Greene CE (Ed.) *Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders, 450-458.
- SLAPPENDEL RJ (1988) Canine leishmaniasis. A review on 95 cases in the Netherlands. *Veterinary Quarter*, 10(1), 1-17.
- SOLANO-GALLEGO L, BANETH G (2008) Canine leishmaniasis—a challenging zoonosis. *European Journal of Companion Animal Practice*, 18, 232-241.
- SOLANO-GALLEGO L, KOUTINAS A, MIRÓ G, CARDOSO L, PENNISI MG, FERRER L, BOURDEAU P, OLIVA G, BANETH G (2009) Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 165, 1-18.
- SOLANO-GALLEGO L, RIERA C, ROURA X, INIESTA L, GALLEGO M, VALLADARES JE, FISA R, CASTILLEJO S, ALBEROLA J, FERRER L, ARBOIX M, PORTÚS M (2001) *Leishmania infantum*—

specific IgG, IgG1 and IgG2 antibody responses in healthy and ill dogs from endemic areas. Evolution in the course of infection and after treatment. *Veterinary Parasitology*, 96, 265–276.

STRAUSS–AYALI D, BANETH G (2000) Canine visceral leishmaniasis. In “Recent Advances in Canine Infectious Diseases” 2000. Erişim: www.ivis.org. Document No. A0107.0300, [Electronic Journal].

STRAUSS–AYALI D, JAFFE C, BURSHTAIN O, GONEN L, BANETH G (2004) Polymerase chain reaction using noninvasively obtained samples, for the detection of *Leishmania infantum* DNA in dogs. *Journal of Infectious Disease*, 189, 1729–1733.

SYMMERS WS (1960) Leishmaniasis acquired by contagion: a case of marital infection in Britain. *Lancet*, 16(1), 127–132.

TERRAZZANO G, CORTESE L, PIANTEDOSI D (2006) Presence of antiplatelet IgM and IgG antibodies in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 110, 331–337.

TORRENT E, LEIVA M, SEGALÉS J, FRANCH J, PEÑA T, CABRERA B, PASTOR J (2005) Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniasis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 549–552.

TRAVI BL, TABARES CJ, CADENA H, FERRO C, OSORIO Y (2001) Canine visceral leishmaniasis in Colombia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64, 119–124.

URAL K, NAKİPOĞLU D, BALIKÇI C (2013) Canine visceral leishmaniasis’te P dalga dispersiyonu. X. *Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Kapadokya, Nevşehir Türkiye 27 – 30 Haziran 2013*, poster bildirisi.

URAL K, NAKİPOĞLU D, GÜLTEKİN M, BALIKÇI C, BOZKAN-TATLI Z (2013) Köpek Visseral Leishmaniasis’inde kulak ucu dermatozu. X. *Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Kapadokya, Nevşehir Türkiye 27 – 30 Haziran 2013* poster bildirisi.

URAL, K (2014) Köpeklerde Paraziter Dermatozlar; Veteriner İç Hastalıklarında Olgulardan Edindiğimiz Dersler, (Ed): Kerem URAL. Uzerler Matbaası, 15.12.2014, Ankara

VAMVAKIDIS CD, KOUTINAS AF, KANAKOUDIS G GEORGIADIS G, SARIDOMICHELAKIS M (2000) Masticatory and skeletal muscle myositis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Veterinary Record*, 146, 698–703.

VINUELAS J, GARCIA–ALONSO M, FERRANDO L, NAVARRETE I, MOLANO I, MIRÓN C, CARCELÉN J, ALONSO C, NIETO CG (2001) Meningeal leishmaniasis induced by *Leishmania infantum* in naturally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, 101, 23–27.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : YANIK Emre
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : 08.11.1984
Telefon : 0531 832 22 26
E-mail : vetemreyanik@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2017
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2011

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2015-devam ediyor	Antalya/Arca Noe Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2014-2015	Antalya/Pet Inn Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2011-2014	Antalya/Hs Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim