



T.C
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTALYA İLİNDE BULUNAN KÖPEKLERDE
DİROFİLARİAZİS, BORRELİOZİS, EHRLİCHİAZİS VE
ANAPLASMOZİS'İN HIZLI TEST KİTLERİ İLE TEŞHİSİ VE
İNSİDANSI ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

Veteriner Hekim Sefer KÜÇÜKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2016

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTALYA İLİNDE BULUNAN KÖPEKLERDE
DİROFİLARİAZİS, BORRELİOZİS, EHRLİCHİAZİS VE
ANAPLASMOZİS'İN HIZLI TEST KİTLERİ İLE TEŞHİSİ VE
İNSİDANSI ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

Veteriner Hekim Sefer KÜÇÜKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

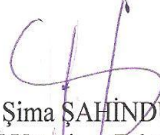
Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0243-YL-14 nolu proje numarası ile desteklenmiştir

BURDUR-2016

KABUL ve ONAY

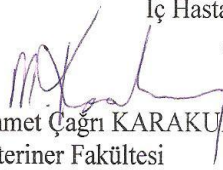
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE


Sefer KÜÇÜKER tarafından *Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN* yönetiminde hazırlanan *Antalya İlinde Bulunan Köpeklerde Dirofilariazis, Borreliozis, Ehrlichiazis ve Anaplazmozis'in Hızlı Test Kitleri İle Teşhisi ve İnsidansı Üzerine Araştırmalar* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN
MAKÜ Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Tez Savunma Tarihi

14/06/2016


Doç. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM
MAKÜ Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri Üyesi


Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ..11../.08../2016 Tarih ve ..22...sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU

Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm danışman hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN ve İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKÇE, Prof. Dr. Mehmet KARACA, Doç. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM, Doç. Dr. Nuri MAMAK, Doç.Dr. Metin Koray ALBAY, Doç. Dr. Kenan SEZER ve Ar. Gör. Necmettin Sarp SEVGİSUNAR'A meteryallerin sağlamlasında katkılarından dolayı Lara Antalya Hayvan Hastanesine gelen hayvan dostları sahiplerine ve Lara Antalya Hayvan hastanesi personeline, maddi desteklerinden dolayı Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük payı olan annem Münevver KÜÇÜKER'e, babam Memduh KÜÇÜKER'e, eşim Pınar GÜN KÜÇÜKER'e ve kızım Münevver KÜÇÜKER'e teşekkür ederim.

BEYAN

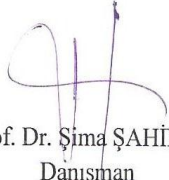
Antalya İlinde Bulunan Köpeklerde Dirofilariasis, Borreliozis, Ehrlichiazis ve Anaplazmozis'in Hızlı Test Kitleri İle Teşhisi ve İnsidansı Üzerine Araştırmalar başlıklı tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumları kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sefer KÜÇÜKER

(imza)

ONAY

(İMZA)


Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN
Danışman

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	<i>i</i>
KABUL VE ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
BEYAN SAYFASI	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER DİZİNİ	<i>viii</i>
TABLolar DİZİNİ	<i>ix</i>
SİMGELEr VE KISALTMALAR DİZİNİ	<i>x</i>
TÜRKÇE ÖZET	<i>xii</i>
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	<i>xiii</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dirofilaria Hastalığının Tarihçesi	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Epidemiyolojisi	4
2.4. Epizootiyolojisi	5
2.5. Yaşam Döngüsü	7
2.6. Patogenesis	8
2.7. Klinik Bulgular	11
2.7.1. Kedilerde	12
2.7.2. İnsanlarda	12
2.8. Tanı	13
2.8.1. Radyografik Bulgular	16
2.8.2. Elektrokardiyografi	17
2.8.3. Ekokardiyografi	18
2.8.4. CT: Tomography	19
2.9. Laboratuvar Bulguları	20
2.10. Patolojik Bulgular	21
2.11. Nekropsi	21
2.12. Ayırıcı Tanı	21
2.13. Tedavi	22
2.13.1. Ergin Parazit Mücadelesi	23
2.13.2. Mikrofiler Mücadele	23
2.13.3. Cerrahi Tedavi	23
2.1.14. Korunma	24
2. 2. Lyme Hastalığının Tarihçesi	25

2. 2. 1. Etiyolojisi	26
2. 2. 2. Epidemiyolojisi	26
2. 2. 3. Epizootiyoloji	27
2. 2.4. Yaşam Döngüsü	28
2. 2.5. Patogenezis	29
2. 2. 6. Klinik Bulgular	30
2. 2. 6. 1.Kedilerde	31
2. 2. 6. 2.İnsanlarda	31
2. 2. 7. Tanı	32
2. 2. 8. Laboratuvar Bulguları	33
2. 2. 8. 1.Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular	33
2. 2. 8. 2.Ticari Serolojik Testler	34
2. 2. 8. 3. PZR Testi	34
2. 2. 9. Nekropsi	34
2. 2. 10. Ayırıcı Tanı	34
2. 2. 11. Tedavi	35
2. 2. 12. Korunma	35
2. 3. Ehrlichia Canis ve Anaplasma Phagocytophilumun Tarihçesi	35
2. 3. 1. Etiyoloji	36
2. 3. 2. Epidemiyolojisi	37
2. 3. 3. Epizootiyoloji	38
2. 3. 4. Yaşam Döngüsü	39
2. 3. 5. Patogenezis	39
2. 3. 6. Klinik Bulgular	41
2. 3. 6. 1.At Ehrlichiosisi	43
2. 3. 6. 2.İnsan Monostik Ehrlichiosisi	44
2. 3. 6. 3.İnsan Granülositik Anaplazmozu	44
2. 3. 6. 4.Ruminantların Anaplazmozu	45
2. 3. 7. Tanı	45
2. 3. 8. Laboratuvar Bulguları	46
2. 3. 9. Ayırıcı Tanı	48
2. 3. 10. Tedavi	48
2. 3. 11. Korunma	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3. 1. Gereçler	50
3. 1. 1. Hayvan Meteryali	50
3. 1. 2. Klinik Muayene	50
3. 1. 3. Araç ve Malzemeler	50
3. 1. 4. Yöntem	51
3. 1. 5. Testin Yapılışı	52
3. 1. 6. Kitin Saklanması	52
3. 1. 7. Test Ölçüm Prosedürü	52

3. 1. 8. Testin Yorumlanma	53
4. BULGULAR	55
4. 1. Klinik Bulgular	55
4. 2. Test Sonuçları	57
4. 3. İstatistiksel Değerlendirme	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	97



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası ve Başlığı	Sayfa No
Şekil 2.6. <i>Dirofilaria immitis</i> 'in sağ ventrikülüsteki görünümü (a), sol pulmoner arter ve sağ pulmoner arterdeki görünümü (317, 318)	11
Şekil 2.8.1. Doberman ırkı bir köpeğe ait L-L radyografik görüntü (205)	17
Şekil 2.8.2.a. Dirofilariosisli bir köpeğin EKG'sinde SG segmentinde çökme (128)	18
Şekil 2.8.2.b. Dirofilariosisli bir köpeğin EKG'sinde PQ intervalinde uzama (128)	18
Şekil 2.8.3.a. M-mode ve 2-D sağ parasternal ekokardiografik görüntü	19
Şekil 2.8.3.b. Apikal dört boşluk kesitiyle 2-D ekokardiyogram görüntüsü	19
Şekil 2.1.8.4. CT taraması, sağ üst lob'da lezyon (216)	20
Şekil 2.11. Kalp kurdu ile dolu sağ ventrikül ve atrium (47)	21
Şekil 2.13.3. a:Fluorokopi aparatı. b:Alligator forsepsi ile parazitin çıkartılması (47)	24
Şekil: 3.1.3. CaniV-4 testinin uygulaması	50
Şekil: 3.1.4. Kan alımından sonra EDTA'lı tüp içerisine karıştırılması	51
Şekil:3.1.7. Anigen Rapit CaniV-4 Testi'nin yapılışı	53
Şekil:3.1.8. Geçersiz test sonucu	54
Şekil 4.1.1. <i>E.canis</i> pozitif olan bir hastada hematolojik ve biokimyasal değerler	55
Şekil 4.1.2. 4 yaşında erkek, melez bir köpekte <i>E.canis</i> 'te keratitisi (a)	56
Şekil 4.1.3. 3 yaşında dişi ve melez bir köpekte <i>E.canis</i> 'te mandibular lenf yumrusunda şişlik (b) ve abdomen bölgesinde gerginlik ve şişlik (c)	56
Şekil 4.1.4. 2 yaşında dişi ve melez bir köpekte <i>E.canis</i> 'te kulak uçlarında keratinizasyon (d) ve pozitif CaniV-4 testi (e)	57

TABLULAR DİZİNİ

Tablo Numarası ve Başlığı	Sayfa No
Tablo 4. 2. 1. Kan serumlarının serolojik olarak sayısal dağılımı	57
Tablo 4. 2. 2. Seropozitif ve Seronegatif hayvanların yaş grupları ve taşıdığı hastalıkların sayısal dağılımı	58
Tablo 4.2.3. Seropozitif ve Seronegatif hayvanların cinsiyeti	58
Tablo 4. 2. 4. Hayvan ırklarına göre Seropozitif ve Seronegatiflik	59



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- %: Yüzde
°C: Santigrat derece
µl: Mikrolitre
ABD: Amerika Birleşik Devleti
AHKM: Amerikan hastalık kontrol merkezi
ANA: Antinükleer antikor
ALP: Alkalen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
AP: Mikrofillerdeki boşaltım deliği
AST: Aspartat aminotransferaz
BOS: Beyin omurilik sıvısı
C: Kontrol çizgisi
CFT: Pıhtı oluşum zamanı
CK: Kreatin kinaz
CRP: C- reaktif protein
cTnI: Kardiak troponin
CVP: Central venöz Pressure (Sentral venöz Basınç)
DIC: Disemine intravasküler koagülasyon (damar içi pıhtılaşma bozukluğu)
ECM: Erythema chronicum migrans
EKM: Eritema kronikum migrans
EP: Mikrofillerdeki anal delik
HCO₃: Bikarbonat
HWD: Kalp kurdu (Dirofilaria immitis)
HGA: Human Granülositik Anaplazmoz (İnsan granülositik anaplazmoz)
HGB: Hemoglobin
HME: Human Monositik Ehrlichiosis (İnsan Monositik Ehrlichiosis)
HTC: Hemotokrit
IFAT: İndirekt floresan antikor tekniği
İHA: İndirekt Hemaglutinasyon
KKY: Konjenstif kalp yetmezliği(CHF)
KME: Köpek monositik ehrlichiosis
MHC: Major Histokompatibility complex
MSS: Merkezi sinir sistemi
NT-proBNP: N-terminal pro beyin natriüretik peptid
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCO₂: Kandaki parsiyel karbondioksit basını
PCO₂: Kandaki parsiyel oksijen basıncı

RBC: Eritrosit (kırmızı kan hücresi)
RMSF: Rocky Mountain Spotted Fever
S-KKY: Sağ kalp yetmezliği
SLE: Sistemik lupus eritramatozus
T: Test çizgisi
TcLPA: T ceel lymproliferatif assay
WI: Western immunoblotting
YDPB: Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu



TC
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

“Antalya İlinde Bulunan Köpeklerde Dirofilariasis, Borreliozis, Ehrlichiasis ve Anaplazmozis’in Hızlı Test Kitleri ile Teşhisi ve İnsidansı Üzerine Araştırmalar”

Sefer KÜÇÜKER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2016

ÖZET

Bu çalışma Antalya ilindeki vektör kaynaklı *Dirofilaria immitis* (D.immitis), *Borrelia burgdorferi* (B. burgdorferi), *Ehrlichia canis* (E. canis) ve *Anaplasma phagocytophilum* (A. phagocytophilum) hastalıklarının seroprevalansının araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada 5 günlük ile 15 yaş arası 225 adet köpekten ETDA’lı tüplere alınan kanlarla Anigen Rapid Caniv-4 Test kiti kullanılarak *Ehrlichia canis* antikoru %17.7 ve *Anaplasma phagocytophilum* antikoru %0.44 oranında saptanmış, *Dirofilaria immitis* antijeni ve *Borrelia burgdorferi* antikoru ise saptanamamıştır. *Ehrlichia canis*’in tüm yaşlarda görülebildiği ve embriyonal dönemde bulaşmanın olduğu görülmüştür. Antalya ili dışından Manavgat ilçesinden getirilen ve ormanlık alanda bulunduğu söylenen bir köpekte *Anaplasma phagocytophilumun* ve *Ehrlichia canis*’in pozitif sonuç verdiği görülmüştür. Sonuç olarak; Antalya ilinde köpeklerde vektör aracılıklı hastalıkların prevalansının olduğu ve bu hastalıkların özellikle kene ve sivrisineğin yoğun olduğu ilçelerde görülebileceği bu bölgelerde araştırmaların yapılması gerektiği hem Veteriner Hekimlere yardımcı olması hemde vektör kaynaklı hastalıkların belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Dirofilaria, Borrelia, Ehrlichia, Anaplasma, Diagnostik test

**Mehmet Akif Ersoy University
Institute of Health Science**

Master of Science Thesis

***“Research on Diagnosis and Incidence of Dirofilariasis, Borrelioziz, Ehrlichiazis
and Anaplazmosis with Rapid Test Kits”***

Sefer KÜÇÜKER

Department of Internal Medicine

Supervisor

Prof. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2016

ABSTRACT

The aim of this study is to examine the prevalence of vector borne *Dirofilaria immitis* (*D. immitis*), *Borrelia burgdorferi* (*B.burgdorferi*), *Ehrlichia canis* (*E.canis*) and *Anaplasma phagocytophilum* (*A.phagocytophilum*) diseases in Antalya province. In the study, blood samples from 225 dogs aging from 5 days to 15 years were collected in EDTA tubes, then Anigen Rapid Caniv-4 Test kits were used for evaluation and *Ehrlichia canis* antibody was found 17.7%, *Anaplasma phagocytophilum* antibody was found 0.4% while *Dirofilaria immitis* and *Borrelia burgdorferi* antibodies were not found. It was found that *Ehrlichia canis* can be infected in embryona period and can be seen in all ages. In one dog, which is found living in wood lands near Manavgat district of Antalya, *Anaplasma phagocytophilumun* and *Ehrlichia canis* were found positive. In conclusion, prevalence of vector borne diseases in dogs in Antalya province was found and these diseases were seen in districts which have more intense tick and mosquito populations and further research must be done in these regions. This study is important in terms of both for helping veterinary clinicians and determining vector borne diseases.

Key words: *Dirofilaria*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, Diagnostic test

1.GİRİŞ

Arthropotlar Dünya genelinde en önemli vektörlerdir. Beşeri ve veteriner hekimliğinde öneme sahip arthropodlar kan emerek, myasis'e yol açarak; alerji, felç ve toksikasyon oluşturarak konağa zarar verebildiği gibi birçok önemli bakteriyel, viral, paraziter, spiroketal ve riketsiyal hastalıkları hayvanlara ve insanlara bulaştırırlar (153). Zoonoz öneme sahip ve keneler aracılığı ile bulaşan bu hastalıklar ilkbahar ve sonbahar döneminde memeli ve insanlar için büyük bir tehdit oluşturmaktadırlar (321). Ayrıca sokucu sivrisinekler, birçok zoonoz hastalıkta arakonakçı olarak görev yaparlar (323).

İnsan-köpek dostluğu, köpeklerin evcilleştirilmesi ile başlamış ve son yıllarda köpeklerin evde beslenmesi ile her geçen gün artarak devam etmektedir (98). İnsanlara birçok faydalar sağlayan bu dostluk bazı sorunlarında beraberinde getirmiştir (92). Bunlar arasında köpeklerde görülen zoonoz hastalıkların insanlara geçmesi gibi bazı risklerin oluşması sayılabilir (98, 226).

Diğer yandan uluslararası turizm ve seyahat aktivitelerinin artması ve yaygınlaşması köpeklerde "*emerging infectious disease*" olarak ifade edilen kene kaynaklı enfeksiyonlar üzerindeki ilgiyi artırmıştır (96).

Bu zoonoz hastalıklardan sivrisineklerin aracılık ettiği *Dirofilaria immitis* ve kenelerin aracılık ettiği; *Lyme(Borrelia Burgdoferie)*, *Ehrlichia canis* ve *Anaplasma phagocytophilum* yaygınlık dereceleri önemlidir. Seyahat hastalığı olarak da bilinen bu zoonoz hastalıkların yabancı ülkelerden farklı ırk köpek ithalatının artması, hasta sahipleri ile birlikte köpeklerinin de Avrupa veya diğer kıtalardan, tropik bölgelere seyahat etmeleri hastalıkların önemini ve yaygınlıklarını arttırmıştır (223, 306).

Yukarıda sözü edilen bilgiler doğrultusunda küresel ısınmanın tüm dünyadaki ülkeleri etkilediği göz önüne alındığında ülkemizde de özellikle Akdeniz, Ege ve Marmara bölgelerinde vektörlerle bulaşan hastalıkların sıklığının arttığı gözlemlenmektedir.

Vektörlerle bulaşan enfeksiyöz hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insan ve hayvan sağlığını doğrudan ve olumsuz yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Söz konusu enfeksiyöz hastalıklar veteriner hekimlikte önemli yer tutmaktadır. Bu bağlamda vektörlerle bulaşan *D.immitis*, *Lyme*, *E.canis* ve

A.phagocytophilum'un bölgedeki prevalansı'nın tespit edilmesi, hızlı test kitlerinin kullanım kolaylığının gösterilmesi ve paraziter hastalıkların erken teşhisi, komplikasyonların zaman kaybetmeksizin fark edilmesi ve sağaltımın yönlendirilmesiyle olumsuz prognozun önüne geçilebilmesini sağlayarak Klinisyen Veteriner Hekimlerin hastalıkla mücadele etmesini kolaylaştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Dirofilaria* Hastalığının Tarihçesi

Dirofilaria immitis, kedi, köpek, tilki, kurt, deniz memelileri, at ve insanda görülen *Dirofilaria immitis*'in sebep olduğu, ara konakçı sivrisinekler tarafından bulaştırılan nematodal bir zoonozdur (23, 52, 113, 122). Hastalık 300'den fazla sinek tarafından bulaştırılır.

Dirofilaria immitis ilk olarak 1856 yılında Filedelphiya'da doğa bilimci ve fizikçi olan Joseph Leidy tarafından Alabama'dan gelen bir köpekte tanımlanmış ve *Filaria immitis* olarak adlandırılmıştır. 1911 yılında Fransız parazitologlar Railliet ve Henry'nin *Dirofilaria* cinsini oluşturmasıyla *Dirofilaria immitis* olarak adlandırılmış ve taksonomide yerini almıştır (159, 287). *Dirofilaria repens*, ilk olarak 1911 yılında Railliet ve Henry tarafından bulunmuştur (14, 115, 156).

Türkiye'de ilk kez Doğanay ve ark. 1951 ve 1959 yıllarında A.Ü.Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen yabancı orijinli iki köpekte *Dirofilaria immitis* mikrofilere rastlamışlardır (136, 220, 284, 286). Pamukçu ve Ertürk (226) 1933-1960 yılları arasında Ankara'da nekropsisini yaptıkları 169 köpekten 1'inde (%0.6) *Dirofilaria immitis*'in erişkinlerine rastlamışlardır (228). Zeybek (338) 27 köpekten 3'ünde (ayrıca gebe 1 köpekte *D.immitis* mikrofilere görmüştür); Zeybek ve ark (339) ise 33 köpekten 3'ünde (%9.09) *D.immitis*'in olgunlarını tespit etmişlerdir (286). Yerli ırk köpeklerde *D. İmmitis* ilk olarak Elazığ ve yöresinde bulunmuştur (253, 284, 285). Daha sonra bu parazitin Bursa, Ankara, Eskişehir ve Konya'da yerli ırk köpeklerde görüldüğü bildirilmiştir.(256, 278, 394, 339) Ağaoğlu ve ark. Van yöresinde 106 köpek üzerinde yapmış oldukları çalışmada dirofilariozis'in seroprevalansının %46.2 olduğunu; prevalansın Van Gölü kenarındaki yerleşim yerlerinde %65.4, askeri birliklerde %42.8 ve Veteriner Fakültesi kliniğine getirilenlerde ise %4.3 oranında olduğunu saptamışlardır (4).

D.repens ise ilk kez 1962 yılında Merdivenci tarafından bildirilmiştir (203). *D. repens* Türkiye'de ilk olarak 1970 yılında İstanbul'da birbirinden bağımsız bir köpek ve bir insanda bildirilmiştir (42, 203, 256, 319).

2. 2. Etiyoloji

Dirofilariasis cinsine bağlı filarial nematodların sebep olduğu ara konakçısı dişi sivrisinekler tarafından nakledilen paraziter bir zoonoz hastalıktır (122, 174).

Etkenlerin sistematikteki yeri aşağıdaki gibidir (14, 247, 248);

Alem : Animalia

şube : Nematheiminthos

Sınıf : Nematoda

Sınıf altı : Secernentea

Takım : Spirurida

Üst aile : Filarioidea

Aile : Onchocercidae

Alt aile : Dirofilarinae

Cinsi : Dirofilaria

Tür : *Dirofilaria immitis*, *D. repens*, *D. corynodes*, *D. magnikarvatum*, *D. striata*, *D. tenuis*, *D. ursi* (51), *D. conjunctiva*, *D. subdermata*, *D. spectans*, *D. Roemeri*, *D. acutiuscula* (253).

Dirofilaria immitis'in erişkinleri uzun, ince ve beyaz renkte olup erişkin dişiler 250-310 mm uzunluğunda ve 1-1,3 mm genişliğindedir. Arka uçları yuvarlak bir şekilde sonlanır. Erişkin erkekler ise 120-200 mm uzunluğunda ve 0,7- 0,9 mm genişliğinde olup arka uçları spiral şeklinde kıvrım yaparak sonlanır (253).

Dirofilaria repens erişkinleri beyaz sarı renkte, uzun, ince olup ön ve arka uçları incelemek konik şekilde sonlanır. Erişkin dişileri 100-170 mm uzunluğunda ve 4.6-6.5 mm genişliğindedir. Erkekler 50-70 mm uzunluğunda ve 370-450 µm genişliğindedir (253).

2. 3. Epidemiyoloji

Dirofilaria immitis başta köpekler olmak üzere kedi, tilki, kurt, dingo, at, kaplan, panda, şempanze, ,orangutan, fok balıkları, su samuru, tavşan, geyik ve insanlarda bulunur (4, 17, 59, 78, 95, 253). *Dirofilaria* cinsine bağlı yaklaşık 40 tür bulunmaktadır (131, 182, 281). Bunlar arasında köpeklerde en yaygın olarak görülen ve insanlarda da hastalık yapabilen tür *D.immitis*'dir. Türkiye'deki köpeklerde de görülmüştür (17, 91, 92, 284). Enfeksiyonun coğrafik dağılımı ara konak ve

sivrisineğin varlığıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle havanın ısınması, yerleşim yerinde su kaynaklarının bulunması ve sivrisinek popülasyonu hastalığın yaygınlığını etkileyen önemli çevresel faktörlerdendir (239).

Vivipar olan bu parazitin gelişmesinde (92) hastalığın taşıyıcısı olabilen 70'ten fazla sivrisinek türü sorumludur. Türkiye'de en çok yaşayanlar ise; Culex, Aedes, Anopheles, Myzorrhynchus, Armigeres, Psorophora, Mansonia ve Taeniorhynchus'tur. (5, 63, 92, 122). Bu sivrisinekler vektör olarak görev görürler. Kayseri yöresinde Aedes vexans ve Cx. pipiens türünün potansiyel vektör olduğu belirlenmiştir (47, 51, 329).

Dirofilaria immitis'in mikrofiliterleri son konakçının perifer kanında olgun parazitleri ise son konakçının kalbinin sağ ventriculus'lerinde ve pulmoner arterlerinde, seyrek olarak da vena cavae, periton boşluğu ve camera oculi anterior'unda bulunurlar (4, 48, 92, 131, 182, 267). *D.immitis* tropik ve subtropik iklim kuşağında yaygın olarak görülmektedir. Amerika'nın sıcak ve tropik kesimleri, Güney Asya, Avrupa, Afrika ve Avustralya'da rastlanmaktadır. İngiltere'de ise bulunmadığı bildirilmektedir (182, 267).

D.immitis'e oranla daha az patojen olan *D.(Nochtiella) repens* köpek, kedi, aslan ve kırmızı tilkilerde görülmektedir (92, 281). Olgunları son konakçıların deri altı bağ dokusunda, mikrofiliterleri ise perifer kanında ve lenf aralıklarında görülmektedir (4, 17, 52, 280). Sporadik vakalar halinde insanda deri altı bağ dokusuna yerleşen bir türdür. Nadir olarak büyük damarlar, akciğer, mezenter, periton boşluğu, göz, merkezi sinir sistemi gibi yerlere de yerleşir. *D.repens* özellikle Akdeniz havzasında Güney Avrupa, Güneydoğu Asya ve Bağımsız Devletler topluluğunda yaygın olarak görülmektedir (286).

2. 4. Epizootiyolojisi

Son yıllarda yapılan araştırmalar *Dirofilaria immitis*'in Avustralya, Japonya, Orta Amerika, Kuzey Kore ve Akdeniz ülkeleri (İtalya, İspanya) gibi tropik ve subtropik bölgelerde rastlandığını göstermiştir (45, 48, 66, 72, 131, 207, 229, 250, 266, 323). Ancak Afrika'da seyrek görüldüğü, İngiltere'de ise bulunmadığı bildirilmektedir (182, 267). 2010 yılında yapılan bir çalışmada bulunduğu varsayılmış fakat endemik olarak kayıtlara geçmemiştir (208). Özellikle *Dirofilaria immitis*'in yaygınlığı

dünyanın farklı ülkelerinde %1-95 arasında olduğu belirlenmiştir (77, 249, 283, 324). Türkiye’de serolojik, nekropsi ve kan muayenesine yönelik yapılan araştırmalarda bu oran % 0.06-20 olduğu bildirilmiştir (63, 221, 222, 281, 339). Son olarak Rodrigo Morchon’un 2012 yılında yayınladığı *Heartworm Disease (Dirofilaria immitis) and Their Vectors in Europe* adlı araştırmasında, Türkiye’deki prevalansın %1 ve %27 arasında olduğu belirtilmiştir (208).

2000-2005 yılları arasında Türkiye’nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda Dirofilariozis’in prevalansının % 1,52-65,4 arasında olduğu, hastalığın insan ve hayvan sağlığı açısından hala büyük bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (4, 62, 177, 221).

Dirofilariozis Türkiye’de insanlarda da tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda D.immitis’e rastlanmamış, ancak D.(Nochtiella) repens ilk kez 1944 yılında bildirilmiştir. Türkiye’de bildirilen çalışmalarda D.(Nochtiella) repens’in subkonjunktival olarak yerleştiği görülmüştür (41).

Dışarıda bakılan köpekler ev köpeklerinden 4-5 kat daha fazla risk altındadır. Erkek köpeklerde enfestasyonun dişilerden 4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 1 yaşında olan köpeklerde kalp kurdu görülebilir ancak en çok 3-6 yaş arasındaki köpeklerde görülür. Kedilerde ise erişkin parazitler 2-3 yıl kadar canlı kalabilir ve enfektif larvaların erişkin hale geçmesi 8 ay sürebilir. Köpeklerde erişkin parazitler 5-7 yıl süre ile canlı kalır ve enfektif larvanın erişkin hale geçmesi için yaklaşık 6 ay gereksinim vardır (23). Erişkin dişiler daha uzun ve daha kalındır (25-30 cm uzunluk, 1-1.3 cm kalınlık) (48, 182). Erkekler ise daha kısa ve incedir (12-20 cm uzunluk, 0.7 - 0.9 cm kalınlık) (46). Kılıfsız olan mikrofilerleri 307-322 mikron uzunluğunda ve 5-7.2 mikron kalınlığında olup son konakçının kanında bulunurlar. Mikrofilerler perifer kanda bulunmadığı zaman akciğer dolaşımında toplanırlar (92). Mikrofilerlere daha çok akşam saatlerinde ve gece rastlanmaktadır (92). Mikrofilerlerin periferik kandaki günlük göçleri, pulmoner arterlerle venler arasındaki oksijen basıncının farklılığından ileri gelmektedir. Oksijen basıncı düşükse mikrofilerler perifer kana çıkmakta, yüksek olduğu zaman akciğer dolaşımında toplanmaktadırlar (92).

2. 5. Yaşam Döngüsü

Dirofilaria immitis'in gelişmesinde Aedes, Anopheles, Culex, Mansonia ve Psorophora cinslerine bağlı 60'ın üzerinde sivrisinek türü vektör görevini görmektedir (173). Bu hastalığın coğrafi dağılımı bu sineklerin popülasyonu ve sineklerdeki larvaların büyümesine izin verebilecek uygun sıcaklıklara sahip alanlarla sınırlıdır (23, 46). Filarial parazitlerin köpeklerden sineklere geçişi için en uygun ısı 23 °c'dir. Bunun altındaki ve üstündeki ısılarda sineğin ısırma yeteneği azalmaktadır (92).

Dişi sinekler enfekte konakçıdan kan emdiğinde konakçının dolaşımında mevcut *D.immitis* mikrofilerleri (L1) kan yoluyla alarak enfekte olur. Bu dönemde alınan mikroflerler malpighian tubüllerine göç eder ve ortalama 4 günlük bir süreçte larvalar hareketsizleşir, kalınlaşır ve boyları kısalarak sosis formunu alırlar. Sonra 10. günde malpighia kanallarında gömlek değiştirir ve 2. dönem larvaya (L2) dönüşür. Bu dönemde larvalar yeniden uzayarak sindirim ve genital kanalları gelişir. Enfeksiyondan sonraki 13-17. günde ikinci gömlek değiştirir ve 3. dönem larvaya (L3) dönüşür. Bu dönemdeki larvalar 1 mm uzunluğundadır. Bu 3. dönem larvalar, sivrisineğin mikrofilleri alımından yaklaşık 15 gün sonra malphingi kanallarını parçalar ve hemosel yoluyla sivrisineğin baş ve ağız kısmına göç ederek labriuma yerleşirler (129) ve larvaları başka bir köpeği enfekte edebilecek hale gelir (46). Köpekler enfekte sivrisineklerin kan emmesi sırasında 3. dönem larvaları alırlar. Ancak sivrisineğin kan emmesi sırasında mevcut etkenlerin bir kısmı derinin üzerinde kalarak tahrip olurlar (23, 46, 327). Sineğin konakçıyı sokması sırasında açtığı kanal içerisine geçerek konakçı vücuduna girerler. Yaklaşık 1 mm uzunluğundaki bu larvalar köpeğin subkutan ve intramuskuler bağ dokusu ile yağ dokusuna, ayrıca seroza alt dokusuna ve kaslarına göç ederler burada 3-12 günde 4. dönem larvaya (L4) dönüşür (23, 92). L4 dolaşım yolu ile vücuda dağılır ve larvaların çoğu kendileri için ara gelişim bölgesi olarak tanımlanabilecek submusküler membranlarda (23) ve damarların advensiya tabakasında yaklaşık 70-80 gün içinde 5. dönem larvaya (L5) dönüşür (327). 5. dönem larva 4-20 gün içinde genç (olgun) olurlar. Bunlar enfeksiyondan yaklaşık 70-100 gün sonra pulmoner artere ve sağ kalbe yerleşir ve 100-150. güne kadar göçlerini tamamlayıp seksüel olgunluğa erişirler. Seksüel olgunluğa erişen erkek ve dişi *Dirofilaria* etkenleri

çiftleşirler ve sivrisinek tarafından ilk etkenin konağa girmesinden 190-240 gün sonra mikrofilerler kanda görülmeye başlar (50, 115, 129, 145, 329). Burada mikrofiler oluşturacak dişi parazit gelişir. Boyları yaklaşık 25 cm'dir.

Konakçıdaki ergin helmintlerin yaşam süresi 7.5 yıldır. Mikrofilerler ise hastaların %10-67'sinde görülmez. Bunun nedeni konakçıda gelişen immün reaksiyonlardır. Mikrofilerlerin görülmeye başlamasından sonraki 6 ayda kandaki yoğunluğu sürekli artar, sonra aylarca aynı düzeyde kalır ve yeni bir enfeksiyon olmazsa konsantrasyonu azalmaya başlar. Mikrofilerlerin yaşam süresi ortalama 2.5 yıldır (286, 327). Mikrofilerler dolaşım kanında en çok arakonak olan sivrisineklerin aktif olduğu akşam saatlerinde bulunmakla birlikte, toplam sayının %5-20'si dolaşımında, diğer kısmı ise iç organlarda, özellikle de akciğerdeki küçük solunum yollarının kan damarlarında bulunur. Mikrofiler sayısındaki bu dalgalanmada akciğerdeki gündüz ve gece oksijen basıncının önemli rolü bulunmaktadır (286).

D.repens'in gelişmesinde Aedes, Anopheles, Armigeres, Mansonia ve Culex cinslerine bağlı sivrisinekler ile Tabanidae ailesine bağlı *Haematopoda varigata* arakonakçılık görevi yapar (267). Gelişme sineğin malpiki borularında olur. Enfektif dönem olan üçüncü larval safhaya geçiş ısıya bağlı olarak 9-15 gün sürer. Daha sonra sivrisineğin dudağına giren larva, sineğin köpeği sokması sırasında ona geçer ve köpeğin deri altı bağ dokusunda olgunlaşır (182). Deri altı bağ dokusunda olgunlaştığından genellikle herhangi bir hastalık belirtisi görülmemektedir. Bazen larvalar deride ekzema karakterli deri dökülmesine, bazen de pururitis'e neden olabilir (182). Prepatent süre 6 ay, patent süre ise 2-3 yıldır. Bir dişi parazit günde yaklaşık 5000 mikrofiler çıkarmaktadır. Mikrofilerler gebelik sırasında plasenta ile anneden yavruya geçebilmektedir (182).

2. 6. Patogenesis

Dirofilaria immitis hayatı tehdit eden en önemli türdür (199). Filarial nematotların oluşturduğu patojenite parazitin türü sayısı, yerleşim yeri, hayvanın genel durumu ve parazite karşı göstermiş olduğu reaksiyonun şiddetine bağlıdır (61, 290).

Dirofilariyozis öncelikle kardiopulmoner bir hastalıktır (109). Genç erişkin nematodların pulmoner arterlere ulaşmasından birkaç gün sonra patolojik değişiklikler başlar. Enfekte pulmoner arterlerin karakteristik lezyonu villöz miyointimal proliferasyondur. Erişkin nematodların pulmoner arterlerde bulunması, damarların intima tabakasının proliferasyonu sonucu damarlarda daralma ve tıkanmalara neden olur (109, 146, 318).

Genellikle kan akımının en yüksek olduğu caudal lobar arterlerde bulunan erişkin nematodlar nedeniyle direkt tıkanmalar daha az görülürken, salgıladıkları toksik maddeler nedeniyle immunolojik reaksiyonlar ve fiziksel travmalar meydana getirirler (109, 146).

Pulmoner arterlerde endotelin zedelenmesi nedeniyle damarların geçirgenliği artar (287) ve periarteriyel ve interstisyel ödem (177), alveoler hücrel infiltrasyon, dönüşümsüz pulmoner fibrozis oluşur (8, 109). Fazla sayıda kalp kurdu ile enfekte köpeklerde ciddi pulmoner vasküler hastalık ve ciddi pulmoner hipertansiyon gelişir (46, 175). Parazitler aynı zamanda kalp debisini artıran vasokonstriksiyon ve hipoksi ile sonuçlanan vazoaktif maddeler salgırlar (167).

Dirofilariozis'in bir başka sekeli de parazitin neden olduğu endotel hasarına bağlı olarak trombosit agregasyonu (trombositlerin bir araya toplanması) sonucu tromboemboli gelişimidir. Trombosit agresyonu medial düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonunu sağlayan trombosit kaynaklı büyüme faktörü salınımından sorumlu olabilir. Pulmoner tromboemboli ya kendiliğinden ya da erişkin nematodlara etkili ilaç kullanımı sonucu ölen parazitlere verdiği reaksiyondanda ortaya çıkabilir ve periarteriel granuloimler oluşabilir (109).

Dirofilariozis'e bağlı ölüm vakalarının en önemli nedeninin pulmoner arter basıncını artıran ve klinik belirtilerin ortaya çıkmasını sağlayan tromboemboli olduğu bildirilmiştir (61).

Ayrıca akciğer paranzimi hasar görebilir. Akciğer damarlarında mikrofilierlerin yıkımlanması sonucu oluşan yangıya bağlı olarak gelişen eozinofilik pnömoni en yaygın paranzimal lezyondur (61). Akciğerde tutulmuş olan mikrofilierlerin etrafı eozinofil ve nötrofillerle çevrildiğinde granuloim oluşarak eozinofilik granuloimatisis (non-enfeksiyöz pnömoni) tablosu şekillenir. *Dirofilariozis*in en ciddi belirtisi caval sendrom olup ölüme neden olmaktadır (174). Enfeksiyon durumunda kaudal akciğer

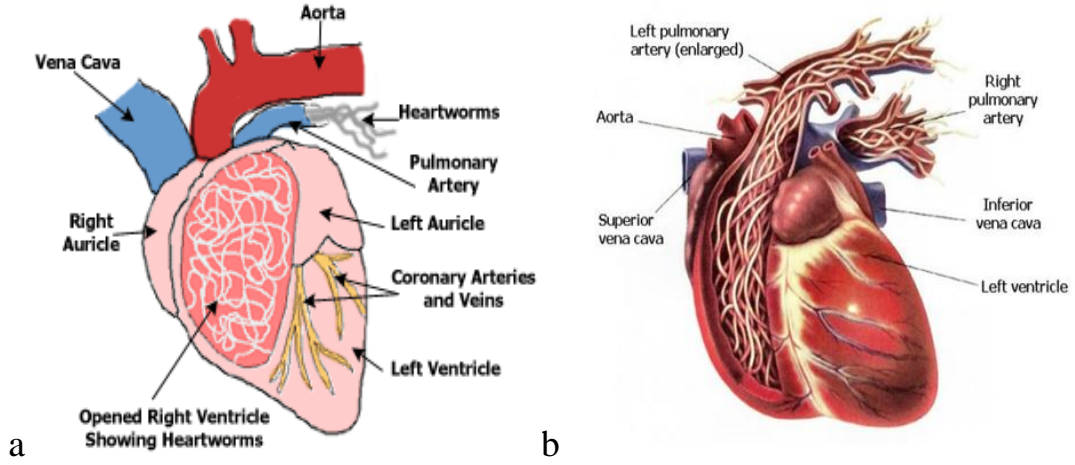
loblarının perifer pulmoner arterlerine yerleşen parazitlerin sayısı 25 oluncaya kadar burada kalır. Sayıları arttığında fazlası sağ ventriküle ve pulmonar artere geçer. Kalp kurdu sayısı 50'den fazla olduğunda sağ atrium'da kalp kurtlarının sayısı 100'ü geçtiğinde enfestasyonun vena cava'nın içini de kapsaması ile sonuçlanır ve sağ kalp parazit ile tamamen dolarak 'Caval sendrom' gelişir (23, 175, 202, 327, 329). Kitle halindeki parazitler kalpte venöz girişi tıkayarak, sağ kalp yetmezliğine neden olan eşzamanlı hipertansiyonla birlikte trikuspidal kapakçığın yetersizliğine sebep olur. Karaciğerde venöz basınç artar ve pasif venöz konjesyon ile birlikte parankimde kalıcı hasar ve siroz gözlenir (36). Ayrıca ağır enfeksiyonlarda damar içi parazitlerin kitle halinde geçişi sırasında eritrosit membranları hasar görebilir, hemoliz ve hemoglobinemide gelişebilir. Hemoglobinemide ve hemoglobinuride ile sonuçlanan damar içi hemoliz ve düşük kalp debisi, hepatomegali ile birlikte sağ kalp yetmezliği nedeni olan trikuspidal kapakçık yetersizliği; postcaval sendrom, akut hepatit sendrom, karaciğer yetmezliği sendromu, dirofilarial hemoglobinuri ve vena cava embolizmi olarakta (caval sendrom) adlandırılır (36).

Dirofilariozisli köpeklerde immunkompleks glomeruler hasar görülebilir. Protein kaybına bağlı nefropati gelişir. Plazma antitrombin düzeyi azalarak tromboemboli gelişimi artar (109). Parazit yükü ne olursa olsun hareketli köpeklerde hastalığın patojenezisi hareketsiz köpeklerden daha ciddi ve hızlı seyir gösterir. Küçük köpeklerde de büyük köpekler kadar toleranslı değildir (61).

Nadiren köpeklerde *dirofilariozis* ile ilişkili renal amiloidozis gelişebilir (64, 110).

Enfekte köpekler tedavi edilmediği takdirde immun sistem kronik olarak uyarılır. Yüksek düzeyde bulunan antikorlar göz, böbrek, kan damarları ve eklemlerin hassas membranlarında presipite olarak birçok bozukluğa neden olabilir. Bu bölgelere yerleşen antikorlar bölgeye yangı hücrelerinin gelmesine sebep olarak büyük bir doku hasarı ve ağrı tablosunun ortaya çıkmasına neden olur (174, 329).

Mikrofillerin kandaki yoğunluğunun artması çeşitli damarlarda tıkanmalara neden olur. Parazitin mikrofillerine karşı gelişen aşırı duyarlılık neticesinde enfekte hayvanda kaşıntı, papüllü ve ülserli dermatit gibi çeşitli deri hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmiştir (146).



Şekil 2. 6. *Dirofilaria immitis*'in sağ ventrikülüsteki görünümü (a), sol pulmoner arter ve sağ pulmoner arterdeki görünümü (310, 311)

2. 7. Klinik Bulgular

Klinik bulgular enfeksiyonun şiddeti (filariaların sayıları), enfeksiyonun hangi safhada olduğu ve konakçının bu hastalığa verdiği immun yanıt ile ilgilidir (23).

Dirofilariasisli hastalar genellikle asemptomatiktir (23, 46, 109, 146, 175 202). Bazen tamamen tesadüfî olarak rutin tarama sırasında teşhis edilir (146). Parazitlerin ölümü ve parazit yükünün çok yoğun olduğu durumlarda veya konağın parazite karşı kuvvetli immun reaksiyon göstermesi durumunda akut klinik semptomlar ortaya çıkar (23, 46, 175). Ayrıca ağır egzersiz *Dirofilariosis*'in klinik belirtilerini tetikler ve artırır (109).

Orta ya da ileri derecede enfekte köpeklerde öksürük ve solunum güçlüğü en yaygın belirtiler olup, çoğunlukla kaudal akciğer loblarındaki paransimal lezyonlar ile ilişkilidir. Arterler ve küçük hava yollarında ödem ve yangı öksürüğü stimüle eder. Sonunda kalp kurdu ile enfekte köpeklerde artmış damar direnci ve pulmoner hipertansiyon gelişir (46). Ayrıca egzersiz intoleransı, kronik kilo kaybı ve bayılma görülür (175). Ağır vakalarda pulmoner tromboembolizm ve pulmoner arterin yırtılmasının bir sonucu olarak hemoptisis gelişebilir (61, 109). Jugular distansiyon, sağ ventriküler dilatasyon veya hipertrofi, öksürük, dispne, egzersiz intoleransı tipik klinik bulgulardır (202, 287). Hastalarda sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak asites ve

hepatomegali de görülebilir (202). Bu gibi durumlarda göğüs oskültasyonunda sistolik üfürüm veya çatlak ikinci kalp sesi duyulabilir (71).

Kaval sendromda genellikle zayıflama, anoreksi, dispne, müköz membranlarda solgunluk ve sarılık, hepatomegali, senkop, taşipne, taşikardi, ekstremitelerde ödem ve şok ile birlikte bilirubinemi, bilirubinüri ve hastalık için daha spesifik olan hemoglobinüri ortaya çıkmaktadır (50, 329).

Ciddi glomeruler hasar (amyloidosis ya da immunkompleks glomerulonefritis) nedeniyle proteinuri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi, asites ve nadiren periferik ödem ve azotemi ile karakterize nefrotik hastalık tablosu gelişir (61, 327).

Parazitler ektopik olarak çoğunlukla arka bacak arterlerine yerleşir ve buna bağlı olarak bacaklarda topallık ve felç (110) ile birlikte tromboemboli nedeniyle interdigital iskemik nekrozis gelişebilir (110).

Hastalık ilerledikçe kardiyak kaşeksi ortaya çıkar (202).

2. 7. 1. Kedilerde

Kedilerde klinik belirtiler köpeklerden farklıdır. Enfekte kedilerin çoğu asemptomatiktir, herhangi bir klinik belirti göstermeksizin ölüm vakaları bildirilmiştir. Filarial emboli nedeniyle büyük arter tıkanması sonucu akut solunum krizinden ani ölüm gelişebilir. En yaygın klinik belirtiler; iştahsızlık, letarji, öksürük, kusma, solunum güçlüğü, kollaps ve arasıra merkezi sinir sistemi belirtileridir. Bazen solunum belirtileri kedi astımındaki belirtilere benzer. *Dirofilaria immitis*'in en ciddi komplikasyonu olan kaval sendrom iştahsızlık, kilo kaybı, solunum problemleri, hemoglobinüri, intravasküler hemoliz, sağ kalp yetmezliği bulguları, yaygın damar içi pıhtılaşmadır (61, 109).

Arasıra beyine göç eden parazitler nöbetler şeklinde görülen sinirsel belirtilere yol açarlar (61).

2. 7. 2. İnsanlarda

İnsanlar genellikle *D.immitis* ve *D.repens* için rastlantısal konaktırlar (335). İnsanlarda parazit nedeniyle oluşan lezyonlar genellikle iyi huylu olmasına rağmen;

daha ciddi hastalıklar gibi teşhis edilerek gereksiz tanı ve tedavilerin uygulanmasına neden olabilir (109, 291).

Dirofilaria immitis ile enfekte insanların %54-80'inde klinik belirti gözlenilmediği bildirilmektedir (204, 205, 206, 291). İnsanlarda en çok subkutan formda görülür (335).

Pulmoner *dirofilariosise* neden olan *D.immitis* normalde sağ ventriküle girdikten sonra nadiren seksüel olgunluğa erişir. Ancak pulmoner arterlerin periferik dallarında ölen parazitler emboli, göğüs radyografisinde tek nodüller halinde görülen küçük akciğer infarktüs alanları ve granülomlar meydana getirirler (116, 332). Nodüllerin akciğerde oluşturduğu görüntünün tümöral bir lezyondan ayrıt edilmesi sıklıkla yapılamadığından, nodül genellikle cerrahi olarak çıkarılır (335). Plevral effüzyon, hemoptisi, ateş, göğüs ağrısı, öksürük, derialtı dokularda ağrılı veya ağrısız şişlik ve nodüller, gözde kızarıklık, yabancı cisim hissi gibi klinik belirtiler bulunabilir (206).

İnsanlarda *D.immitis* vakalarının büyük çoğunluğu köpeklerde olduğu gibi akciğerlerde görülmesine rağmen karaciğer, beyin, göz ve testis yerleşimli *dirofilariosis* vakaları da bildirilmiştir (175).

Bir bütün olarak ele alındığında; *D.immitis* köpekler, kediler ve insanlar da dâhil olmak üzere primatların akciğerinin yanı sıra pek çok farklı artere yerleşerek lezyonlar meydana getirebilir (175).

D.repens ise insanlarda kol ve bacaklar, göğüs, inguinal bölge, skrotum, göz kapağı, konjunktiva gibi vücudun farklı yerlerinde yerleşebilmektedir (109).

D.repens'e (*D.conjuktivae*) Türkiye'de ilk kez Unat tarafından 1942 yılında İstanbul'da bir gencin karın derisi altındaki nodülde rastlanmıştır. Daha sonra yine aynı araştırmacı tarafından başka bir gencin sağ kasığındaki nodülden çıkarılan parazitin de *D.repens* olduğu saptanmıştır (301).

2. 8. Tanı

Solunum, vücut ısısı değişiklikleri, nabız ile kalp ve akciğer oskültasyon bulguları hastalığın tanısında yetersizdir (287) .

Anamnezde: Ani başlayan anoreksi, halsizlik ve depresyon en belirgin şikâyetlerdir (23). Altı aydan küçük köpeklerde görülmez (327).

Klinik muayenede: Halsizlik, mukoz membranlarda solgunluk, uzamış CFT (pıhtı oluşum zamanı), zayıf periferel nabız, juguler ven dolgunluğu ve juguler nabız, sertleşmiş akciğer sesleri, dispne, sağ apikal sistolik üfürüm, CVP (sentral venöz basınç) yükselmesi, hepatik ve renal yetmezlik, akut kollaps saptanması hastalığı düşündürür (23).

Diroflariozis'in teşhisi klinik, moleküler tanı yöntemleri ile radyoloji, anjiyografi, ultrasonografi (287), elektrokardiyografi, ekokardiyografi, hemogram, serolojik ve biyokimyasal testlerle yapılır (23, 46, 287, 327).

Flarial nematotların kandaki larva formu olan mikrofilerleri saptama ve bu mikrofilerlerin morfolojik özelliklerini ortaya koymada: Direkt Kan Muayene Yöntemi (Natif), Sürme Preparat Yöntemi, Saponin Konsantrasyon Yöntemi, Mikrohematokrit Kapillar Sedimentasyon Yöntemi, Modifiye Knott Tekniği, Membran Filtirasyon Tekniği ve Asit Fosfataz Histokimyasal Boyama Yöntemi gibi çeşitli tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bu yöntemlerden Modifiye Knott, Membran Filtirasyon ve Asit Fosfataz Histokimyasal Boyama Yöntemleri mikrofilerlerin saptanması ve tür identifikasyonlarında göstermiş oldukları reaksiyondan dolayı daha çok tercih edilen ve kullanılan yöntemlerdir. Mikrofilerlerin hareket özellikleri daha çok natif yönteme göre verilmekte olup kesin sınırlara ayrılmamakla birlikte *Dirofilaria immitis* mikrofilerlerinin genellikle belli bir bölgede dalgalanma tarzında, yavaş hareket ettiği ve mikroskop sahasının dışına çıkmadığı, *Acanthocheilonema* (*Dipetalonema*) *reconditum* mikrofilerlerinin ise genelde daha düzgün, hızlı ve hareketli olduğundan dolayı mikroskop sahasının dışına çıktığı belirtilmektedir (79). *Dirofilaria repens* mikrofilerlerinin birden bire başlayan ve bir süre sonra yavaşlayan hareketlerle sahada başboş şekilde dolaştığı bildirilmektedir (329). Mikrofiler identifikasyonunda, en ve boy ölçümleri ile baş, kuyruk ve gövde morfolojik özellikleri önem taşımakta olup (79), daha çok Modifiye Knott ile yapılan incelemelere göre kaydedildiği (79, 102) ve uygulanan tekniklere göre ölçümlerde farklılıklar olabileceği belirtilmiştir (1, 102, 284).

Mikrofilerlerin bazı somatik yapıları ile anterior uç arasındaki uzaklığın vücut uzunluğuna oranının teşhiste önem taşıdığı ve bu amaçla sürme preparat veya membran filtrasyon testinde saptanan mikrofilerlerin Giemsa, May Grunwald Giemsa, Brillant cresol blue, Hematoxyline ferrique ve Hemalun eosine gibi çeşitli

boyama teknikleri ile boyandığı belirtilmektedir (102, 284). Özellikle Brillant cresol blue boyama tekniği ile *A. reconditum* mikrofilere anterior ucunda bulunan 4µm uzunluğundaki cephalik çengel görünür hale gelmektedir (102, 284). Hematoxyline ferrique ve May Grunwald Giemsa boyama yöntemleri ile mikrofilere somatik yapıların daha net görüldüğü bildirilmektedir (102, 284). Asit fosfataz histokimyasal boyama yöntemi mikrofilere ayırımında oldukça başarılı ve sık kullanılan tekniklerden biri olup, enzim aktivitesi *D. immitis* mikrofilere boşaltım deliği (EP) ve anal delikte (AP) kırmızı kahverenginde, nokta tarzında, *D. repens* mikrofilere ise yalnızca anal delikte (AP) yüzük (halka) tarzında şekillenmektedir. *A. reconditum* mikrofilere ise asit fosfataz aktivitesi, anterior uç ile boşaltım deliği arasında daha az yoğun olmak üzere, tüm vücut yüzeyince kırmızı kahverenginde şekillenmektedir (1, 102, 233). Acevedo ve ark (1), filtrasyon ve histokimyasal boyama metodunun birlikte kullanılmasının mikrofilere saptanması ve identifikasyonunda en uygun yöntem olduğunu belirtmektedir.

Dirofilariozis'in teşhisinde immunoserolojik teşhis yöntemlerinden antikor veya antijen saptama tabanlı başta ELISA olmak üzere İndirekt Floresan Antikor, Counterimmunoelctrophorezis, LatexAglütinasyon, Koaglütinasyon ve Hemaglütinasyon gibi çeşitli tanı yöntemleri ile çeşitli araştırmaların yapıldığı görülmektedir (330). Özellikle *D. immitis* enfeksiyonlarında, tek cinsiyetli (erkek) veya steril dişi parazitlerden, *microfilaricide* uygulamalarından, immun kökenli reaksiyonlar sonucu dişi parazitlerin mikrofilere üretiminin baskılanması veya oluşan antikorların mikrofilere ortadan kaldırması sonucu ortaya çıkan ve köpeklerin %10-67'sinde görülebilen gizli enfeksiyonların belirlenmesinde immunoserolojik tanı yöntemleri oldukça önem arz etmektedir. Antikor tabanlı testlerin sensitivitesinin yüksek olmasına karşın, diğer bazı nematodlar ile çapraz reaksiyonların görülmesi sebebi ile spesifitesinin düşük olduğu, antijen tabanlı testlerin ise hem mevcut enfeksiyonu göstermesi hem de spesifitesinin yüksek olması sebebi ile teşhiste daha çok tercih edildiği kaydedilmektedir (116, 331). Günümüzde antijen tabanlı testlerden daha çok ELISA ve immunochromatography tabanlı olanlar kullanılmakta olup özellikle *D. immitis* için çeşitli ticari kitle (Canine Heartworm Antigen Test Kits, IDEXX Lab. West-brook, Maine, USA, Fassisi Can Diro, PHARMALAB, Göttingen-Almanya, Heartworm, DİAGEN. İtalya, Anigen rapid CaniV-4 Test Kiti,

BioNote, Inc., Republic of Korea) bulunmaktadır. Kullanılan bu testlerin duyarlılıkları arasında bazı farklılıklar gözlemlenirken bunların istatistiksel olarak önemsiz olduğu ortaya konmuştur (330).

Mevcut antijen tabanlı testler dişi parazitin üreme sistemi antijenlerini saptamaya yönelik olup fazla sayıda ve karışık cinsiyette parazit yükü bulundurmalarından dolayı daha çok köpeklerde kullanışlıdır. Bunun yanında parazit sayısının çok düşük olması (<3 dişi parazit), dişi parazitin henüz erginleşmemesi (1 yaşından daha genç olması), sadece erkek parazitlerin bulunması ve testin yapımında yapılabilecek hatalar (teste kullanılacak solüsyonların ve işlenecek örneğin oda ısısına getirilmesi gibi) sonucu antijen testlerinde yanlış negatif (46) ve pozitif sonuçlar da ortaya çıkabilmektedir (330).

Kedilerde kalp kurdu enfeksiyonlarının teşhisinde düşük parazit sayısı ve sadece erkek parazit ile enfeksiyonlar sebebi ile antijen testlerinin duyarlılığı düşük olup yanlış negatif sonuçlar çoğunlukla gözlenebilmektedir. Bu açıdan kedilerde daha çok antikor tabanlı testler antijen testleri ile birlikte kullanılmaktadır. Ancak antikor pozitifliği mevcut enfeksiyon hakkında kesin veri sağlamayıp yalnızca parazite maruz kalınma durumunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında yapılan araştırmalarda enfekte olan her kedide antikorun pozitif olmadığı saptanmıştır. Bu açıdan köpek ve kedilerde şüpheli vakalarda yapılan antijen testi sonucunda ortaya çıkan negatif sonuçlar başka bir antijen testi ile tekrar kontrol edilmeli ve belli aralıklarla tekrarlanmalıdır (46, 330). Ayrıca şüpheli vakalarda torasik radyografi ve ultrasonografi yapılmalıdır (330).

Mikrofileremi görülen köpek ve kedilerde başta PCR, Nested PCR ve Real Time PCR gibi moleküler tanı yöntemleri ile filarial enfeksiyonların kesin teşhisi sağlanmış ve rutin yöntemlerde ortaya çıkabilen hatalı sonuçların önüne geçilmiştir (330).

2. 8. 1. Radyografik Bulgular

Torasik radyografiden yararlanılır. Şekil: 2.1.8.1'de Doberman ırkı bir köpeğe ait L-L radyografik görüntü verilmiştir. Kalp kurdu hastalığının radyografik bulgularını destekleyen ana pulmoner arterde belirgin genişleme, sağ ventrikül ve atriumda dilatasyon ve yaygın paraneşimal anormallikler görülmektedir. Kalbin

büyüyerek küreleştiği, sternuma temasının iyice arttığı ve yatıklaştığı, apeksinin diyaframa kadar dayandığı, arkus aorta'nın dorsale doğru kavis yaptığı ve pulmoner arterin genişleyerek belirginleştiği, pulmoner ödem ve buna bağlı makro-bronşit gibi paranzimal anormallikler geliştiği görülmüştür (202).

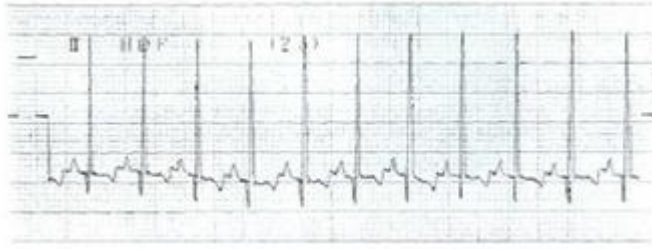


Şekil:2.8.1. Doberman ırkı bir köpeğe ait L-L radyografik görüntü (202).

2. 8. 2. Elektrokardiyografi

Subklinik dirofilariosisli köpeklerde genellikle EKG bulguları normaldir. Sağ ventriküler hipertrofide aritmi, bazı derivasyonlarda S dalgası amplitüdünde artış, sağ atrial dilatasyon geliştiğinde P dalgasının çentiklenmesiyle karakterize P pulmonale, pulmoner arter bozukluğunda ise, S ve T dalgaları ile ST segmentinde değişiklikler izlenebilir (60, 231, 241). Kıtah ve ark. (167) *dirofilariazisi* deneysel olarak oluşturdukları 7 köpeğin 6'sında ST segmentinde depresyon, 3'ünde PQ intervalinde uzama, 2'sinde 2. derece AV blok saptamışlardır.

Balıkçı E (28) 22 köpekte yaptığı çalışmada; Hasta köpeklerin 5'inde ST segmentinde depresyon, 2'sinde PQ intervalinde uzama gözlemlenmiştir. ST segmentindeki depresyon miyokardiyal iskemiden veya yetersiz dolaşım sonucu şekillenebilir. PQ intervalinde uzama parasempatik sinirin uyarılmasıyla şekillenen, kalp kasındaki iletim yetersizliğinden kaynaklanabilir (29).



Şekil 2.8.2.a. Dirofilariosisli bir köpeğin EKG'sinde ST segmentinde çökme (28,202).



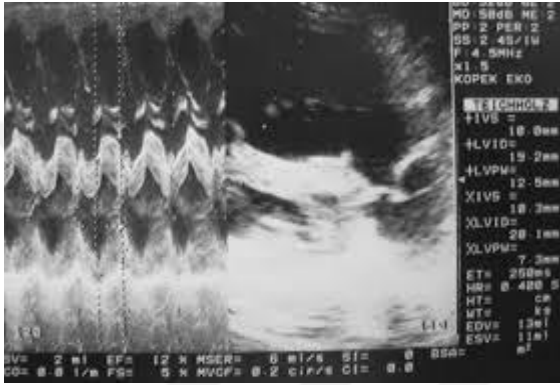
Şekil 2.8.2.b. Dirofilariosisli bir köpeğin EKG'sinde PQ intervalinde uzama (28,202).

Meral ve bakirel'in 6 yaşında, erkek Doberman ırkı bir köpekte yapmış oldukları Elektrokardiyografik incelemede; miyokardiyal hastalığı yansıtan derin Q dalgaları, sağ ventriküler dilatasyonu ifade eden geniş S dalgaları, atrium büyümelerini işaret eden pulmoner P kompleksi izlenmiş ve ileri derecede sağ ventriküler ve atrial dilate kardiyomiyopati bulguları ile uyumlu veriler saptamışlar.

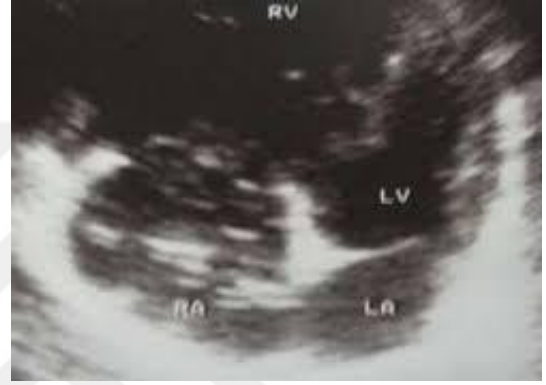
2. 8. 3. Ekokardiyografi

Kalp kurdunun sağ ventrikül veya ana pulmoner arterde olup olmadığına bakmak ve kalp bölümlerinin (boşluklarının) genişlemelerini değerlendirmek için ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ekokardiyografide kalp odacıkları veya damarları içinde bulunan ve diastol sırasında sağ atriumdan sağ ventriküle hareket eden büyük kurtlar görülebilir (202). Sağ ventriküler lumen büyümesi, paradoksikal septal hareket, sol ventrikül diastolik çap azalması belirlenebilir (23). Yetişkin kalp kurtları çift çizgili hiperekoik yapılar halinde ekokardiyografik muayenede saptanabilirler. Parazitin vücut duvarları ekojenitesinin bir sonucu olarak yetişkin kalp kurtları çift çizgili hiperekoik yapılar halinde görülürler (202). Ekokardiyografinin *D. immitis*lerin

teşhisinde %88-100 arasında duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (202). Diğer taraftan yetişkin parazitin miktarına bağlı olarak ana pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriyum dilatasyonu ekokardiyografi ile belirlenebilirken, aynı anda kardiopulmoner anormalliklerde saptanabilir (202).



Şekil 2.8.3.a.



Şekil 2.8.3.b.

Şekil 2.8.3.a. M-mode ve 2-D sağ parasternal ekokardiyografik görüntü. Hiperkinetik ve hiperekoik interventriküler septum, sağ ventrikül genişlemesi ve içindeki bir dirofilarianın görüntüsü.

Şekil 2.8.3.b. Apikal dört boşluk kesitiyle 2-D ekokardiyogram görüntüsü. Sağ atriumda paralel hiperekoik çizgiler halinde olgun dirofilariaların görüntüsü. RV: sağ ventrikül, AO: aorta, PA: pulmoner arter, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum (202).

2. 8. 4. Tomografi

En gelişmiş tanı yöntemidir. Şekil 2.1.8.4'te 36 yaşında Avusturalya'da yaşayan bir bayan'ın akciğer sağ üst lobunda bir odak lezyon (212).



Şekil 2.8.4. CT taraması, sağ üst lob'da lezyon (212)

2.9. Laboratuvar bulguları

Dirofilariosis'in klinikopatolojik bulguları arasında eozinofili, bazofili (28), nötrofili ve monositozis en çok görülen bulgulardır (111). Hafif rejeneratif anemi genellikle şiddetli enfekte köpeklerde gözlenir. Trombositopeni pulmoner arteriyel sistemde, özellikle adultisit sağaltımı sonrasında trombosit tüketimi nedeniyle oluşmaktadır. Köpeklerin dirofilariozisinde RBC (eritrosit) sayısı, HGB (hemoglobin) konsantrasyonu ve HCT (hematokrit) değerlerinde azalma belirlenmiştir (28, 306) Total WBC (lökosit) sayısında artış (16, 154, 279) bildirilmiştir. Bunun nedeni pnömoni, nefritis gibi sekonder enfeksiyonlardır (124). Bazı enfekte köpeklerde yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) da görülebilmektedir. Azotemi, hem prerenal hem de sekonder glomerulonefritis sonucu şekillenebilmektedir. Etkilenen köpeklerin %10-30'unda proteinuri ve üremi gözlemlenmektedir (28, 306). Şiddetli enfekte olgularda hipoalbuminemi görülebilmektedir (288). Köpeklerde kardiyak troponin T(cTnT) ve kreatin kinaz (CK) yükseklikleri saptanmıştır (306). Köpeklerde dirofilariozis'in şiddetinin değerlendirilmesinde kardiyopulmoner ve yangısal biyobelirteçlerle ilgili bir çalışmada myoglobin, cTn1, NT-proBHP, CRP ve D-dimer seviyelerinin hastalığın şiddetine doğru bir orantıyla arttığı tespit edilmiştir (68).

Dirofilariosis'te karaciğer için spesifik olan AST, ALT, AP enzimlerinde artma görülmüştür (28).

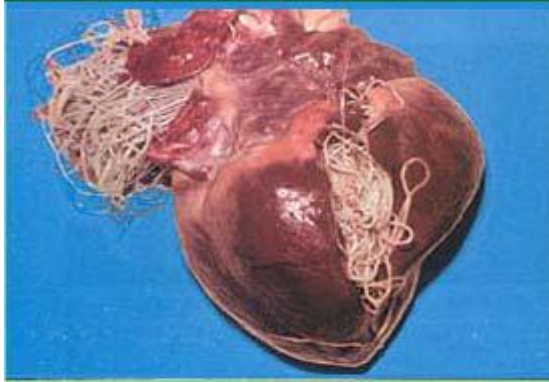
Dirofilariosisli köpeklerde, HCO_3 ve BD değerlerinde önemli, PO_2 , PCO_2 ve PH değerlerinde önemsiz azalmayla karakterize metabolik asidozis şekillenebileceği belirtilmiştir (278).

2. 10. Patolojik Bulgular

Sağ kalp genişlemiştir. Pulmoner arterlerin miyointima tabakası genişler, pulmoner tromboembolizm, pulmoner hemoraji, sağ taraflı kronik kalp yetmezliği (S-KKY), hepatomegali ve konjesyon görülür (294).

2. 11. Nekropsi

Fırat ve ark (113) 2005 yılında yapmış oldukları üç olgu sunumunda nekropsi de; iki köpeğin kalbinde, bir köpeğin ise kalp ve Arteria pulmonalisinde parazitlere rastlanılmıştır.



Şekil 2.11. Kalp kurdu ile dolu sağ ventrikül ve atrium (46).

2. 12. Ayırıcı Tanı

Pulmoner tromboz görülen hastalıklarla (Cushing sendromu, Düşük antitrombin III seviyeli glomerülonefritis, İdiopatik pulmonertromboz, Primer pulmoner hipertansiyon, Önceden çözülmüş HWD), Pulmoner neoplazi, Primer kronik nefes hastalığı (Kronik bronşit, Bakteriyel ve fungal pnömoni, Trakeal kollaps), Kalp yetmezliği (Dilate kardiyomiyopati, Perikardiyal rahatsızlık, Valvüler kalp hastalığı) ve Plöral boşluk hastalıklarından ayırt edilmelidir (23).

2. 13. Tedavi

*Dirofilariazis*in sağaltımında erken dönemde teŖhis edilen olgularda cerrahi m¼dahale ile parazitlerin alınması m¼mk¼n olsa da (52) *dirofilariosis*in sağaltımında yaygın olarak kemoterapi tercih edilmektedir.

Dirofilariosiste kalpte ve evre damarlarda ergin parazitler, dolaŖımda ise mikrofiler (L1) ve kalbe ulaŖmamıŖ L3 ve L4'ler bulunmaktadır. Tedavide ergin parazitleri ¼ld¼ren ilaçların (Adulticid) verilmesi ve dolaŖımdaki mikrofilerleri ¼ld¼ren ilaçların (Microflaricid) belirli aralıklarla kullanılması ¼nerilmektedir (137). Mikrofilerlere etkileyen ajanlar genellikle L3 ve L4'e de etkili olmaktadır. Klasik tedavide ¼ncelikle olgun parazitlerin, daha sonra mikrofilerlerin tedavisi yapılmakta ise de, son yıllarda makrosiklik laktonların yayılması ile birlikte farklı tedavi yaklaŖımları ortaya koyulmuŖtur (137).

S- KKY olan hastalarda ad¼ltisit tedavisinden ¼nce di¼retik, kafes istirahati ve sodyum kısıtlaması ile sabit hale getirmek gerekir (294).

Dirofilariozis'in tedavisinde bazı durumlarda destek tedavide gerek duyulabilir. Destek tedavinin amacı eriŖkinlerin ¼ld¼r¼lmesini takiben geliŖen tromboembolizm ve pn¼moni gibi komplikasyonların ¼nlenmesidir. Diğer bir komplikasyon ise pulmoner arterler (DIC'e kadar ilerleyebilen) içinde trombositlerin t¼ketilmesi nedeniyle oluŖan trombositopenidir (23, 46).

Heparin: Adultusit sağaltımını izleyen Ŗiddetli pulmoner arter hastalığı olan k¼peklerde semptomatik pulmoner tromboemboliyi engellemek ya da sağaltmak amacıyla kullanılır (75-150 İ.¼/kg, S.C., t.i.d.ve 5-21 g¼n devam edilmelidir) (46).

Aspirin: Tromboembolik komplikasyonları azaltmak için kullanılır (23). BaŖlangıta ve sağaltım boyunca 1-2 hafta s¼reyle, postadultisid sağaltım için haftalarca (5-7 mg/kg/g¼n) verilir (46).

Kortikosteroid: Kortikosteroidler eriŖkin sağaltımından ¼nce ve sonra geliŖen eozinofilik pn¼moni, pulmoner infiltrasyon ve eozinofilik gran¼lomalı kalp kurdu ile enfekte k¼pekleri sağaltmak amacıyla kullanılır. Kortikosteroidler g¼nde 1mg/kg dozunda klinik ve radyografik bulgular kalmayana kadar kullanılır (46).

2. 13. 1. Ergin parazit mücadelesi

Melarsomin dihidroklorid: Melarsomin dihidroklorid (Immiticide, Rhone Merieux) organik bir arsenik bileşimidir (46, 52, 286). *D.immitis*in tüm yaşlarına ve her iki cinsiyet grubuna da oldukça etkilidir. Melarsomine epaxial lumbar kasların içine (Musculus longissimus dorsi) 3.-5. bel omurları hizasında derin kas içi enjeksiyon olarak 2,5 mg/kg dozda 24 saat arayla iki uygulama yapılır. Bir ay sonra 24 saat ara ile 2. ve 3. enjeksiyon yapılır. Enjeksiyon bölgesindeki komplikasyonu (şişlik ve ağrı) azaltmak için uygun kanül kullanılmalı ve ilaç uygulandıktan sonra ilacın uygulama yerinden subkutan dokuya doğru çıkışını engellemek için uygulama bölgesine 2,3 dk basınç yapılmalıdır (23).

Thiasetarsamide: Arsenik bileşimidir. Günde iki kez 2,2mg/kg dozda, iki gün intravenöz olarak verilir (46, 286).

Kontraendikasyonları: Adultisit tedavide akut karaciğer toksisitesine (hepatik yetmezlik) neden olabilir (46). Thiasetarsamide uygulamalarında ikterus yaygın olmayan fakat ölüme neden olan ciddi bir komplikasyondur (46). İkterus geliştiğinde hastada aktivasyon kısıtlamasına gidilip, yüksek karbonhidratlı düşük yağlı diyetler reçete edilir (46, 116).

Levamizol: 10-15 mg/kg dozda, 14 gün oral olarak kullanılır (308).

2. 13. 2. Mikrofler Mücadelesi

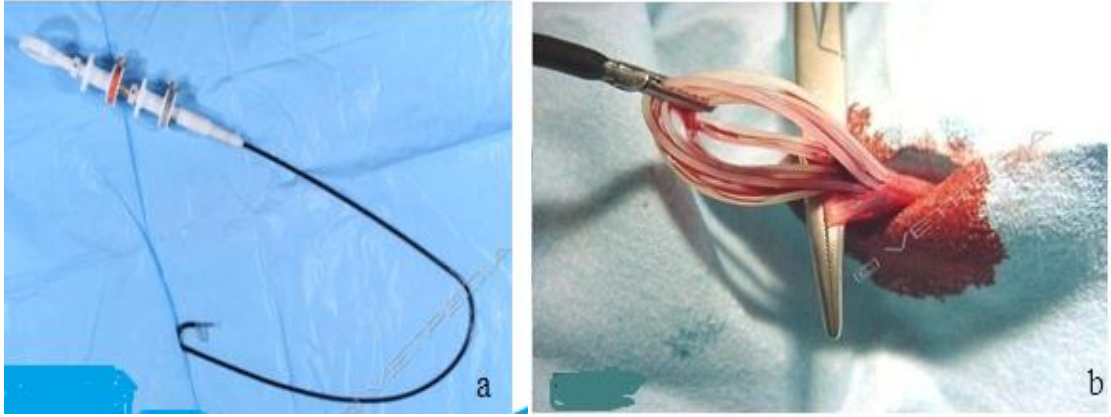
İvermektin: 0,2-0,5 mg/kg dozda, s.c uygulanır.

Levamizol: 10-15 mg/kg dozda,14 gün oral kullanılır.

Milbemisim oksim: 0,5 mg/kg oral yolla kullanılır.

Selamectin: 6 mg/kg dozunda topikal olarak kullanılır. Yavaş mikrofilarisidal etkinliğe sahiptir (46, 137).

2. 13. 3. Cerrahi Tedavi: Vena cava sendromu geliştiğinde uygulanır. Kurtların çoğu, sağ kalp ve pulmoner artede bulunur. Flurosکopi eşliğinde uzun, fleksibl, alligator forseps ile parazitler çıkartılır (46).



Şekil 2.13.3. a: Flurosکopi aparatı. **b:** Alligator forsepsi ile parazitin çıkartılması (46).

2. 14. Korunma

Korunmada ilk akla gelen ara konak sivrisineklerle mücadele olsa da pratikte bu zor uygulanan bir yöntemdir (286). Endemik bölgelerdeki tüm köpeklere yıl boyunca ve özellikle sineklerin mevcut ve aktif olduğu mevsimde profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Köpek yavruları 8 haftalık olmadan önce aylık tedaviye başlanmalıdır. Köpekler ve kediler yıllık olarak antijen testleri ile değerlendirilmelidir (23).

Köpekler koruma tedavisinden önce test edilmelidirler. Koruma tedavisinde dolaşımda bulunan mikrofilere en etkili ajanlar makrosiklik laktonlardır. Aylık kullanılan bu ajanlar 3. ve 4. dönem mikrofilere ve genç erişkinlere yüksek oranda terapötik etkisi vardır. Koruma amaçlı olarak günlük dietilkarbamazin sitrat da kullanılabilir (286).

İvermektin: 6-12 µg/kg, aylık: İvermektin L3 ve L4 larvalarını öldürmede etkili, L5'e karşı ise kısmen etkilidir .

Milbemisin oxime: 0,5-1,0 mg/kg PO, aylık:L3 ve L4 larvalarını ve mikrofilarlarını öldürmede daha az etkilidir. Colli cinsi köpeklerde güvenli kullanılabilir. Milbemisine Oxim (Interceptor, Fa. Novartis, İsviçre).

Moksidektin: *Streptomyces cyanogriseus noncynogenus*'tan elde edilmiş makrosiklik lakton yapılı avermektin türevi bir antibiyotiktir. (Cydectin %1 enj. Çözelti, FAXO). Köpeklerde 3 µg/kg çiğneme tabletleri 3 haftalıktan itibaren, 0,17

mg/kg parenteral kullanımlı formülasyonu ise yalnız ergin köpeklere uygulanabilir. S.C formu köpeklerde 6 ay etkili olmaktadır (286). İlaç ABD’de bazı ölümcül zehirlenme vakaları rapor edildiğinden piyasadan çekilmiştir. Yaygın hafif yan etkileri enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, kusma ve uyuşukluktur. Daha şiddetli yan etkileri perakut intestinal hemoraji, yüz ödemi ve ölüm (23).

2. 2. Lyme Hastalığının Tarihçesi

Lyme hastalığı ilk olarak Afzeilius tarafından 1909 yılında İsveç’de insanlar arasında erytema chronicum migrans (ECM) olarak adlandırılan ve deride kızarıklıklar ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (254). 1975 yılında A.B.D’de Connecticut eyaletinin bir kasabası olan Old Lyme şehrinde yangısel artrit (Juvenil romatoid artrit-JRA-) görülen insanlarda izole edilmiştir (87, 254, 289). 1977’de Dr.Allan C. Streere ve ekibi Lyme bölgesindeki bu hastalığın geyiklerin kenesi olan *Ixodes*’lerden kaynaklandığını ve zoonoz olduğunu açıklayarak bu hastalığa *Lyme* artrit adını vermiştir (104, 254, 269). 1982 yılında Dr. Willy Burgdorfer, *Lyme* hastalıklı kişilerin kanlarından yaptığı sürme preparatlarda spiroketi göstererek, bunun *Lyme* hastalığının etkeni olabileceğini bildirmiştir (33, 104, 224, 269). 1984’te *Lyme*’den izole edilen *Borrelia*’ya Burgdorferi’nin anısına *Borrelia burgdorferi* adı verilmiştir (155).

Hastalık Amerika Birleşik Devletleri’nden sonra Kanada, Meksika, İrlanda, İngiltere, Fransa, Rusya, İspanya, İsveç, Hollanda, Danimarka, Belçika, Slovakya, Avustralya, Çin, Japonya, Kuzey ve Güney Afrika’da tespit edilmiştir (102, 119, 151, 155, 213, 299). Köpeklerde *Lyme* hastalığı ilk kez 1980’lerde Amerika Birleşik Devletleri’nde tanımlanmış ve kısa zamanda tüm dünyaya yayılmıştır (172). Türkiye’de ilk kez 1990 yılında iki kadın hasta bildirilmiştir (6, 81, 176). Köpeklerde ise ilk vaka Gülanber ve ark. tarafından 2007 yılında Saint Bernard cinsi bir köpekte bildirilmiştir (132).

2. 2. 1. Etiyolojisi

Etken bakteri *Borrelia burgdorferi*'dir. *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelli*, *B. garinii* olarak bilinen üç farklı patojen alt türü elde edilmiştir. Bu üç ayrı alt tür birlikte *Borrelia burgdorferi* sensu lato olarak adlandırılmışlar (155).

B. burgdorferi, Spirochaetales takımı, Spirochaetaceae familyasının *Borrelia* genusuna aittir. Gram negatif, hareketli, flagellalı, 0,2 µm kalınlığında, 20-30 µm uzunluğunda (155, 289), heliks yapıda, mikroaerofil bir spirokettir. Işık mikroskopunda görmek zordur. Ancak faz kontrast mikroskobu ve karanlık alan mikroskopunda kolaylıkla görülebilir (254). *B.burgdorferi* at sineği, karasinek, sivrisinek gibi birçok artropoddan izole edilebilmektedir. Ancak hastalıkta en önemli bulaşma yolu enfekte kenenin ısırığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastalığın asıl vektörleri kuzey doğu ve orta batısında yaşayan *Ixodes dammini* ve batısında yaşayan *Ixodes pacificus* keneleridir. Köpeklere ve insanlara bu spiroketin bulaşmasından sorumlu olan en önemli dönem nimf dönemidir. Spiroket enfekte kenelerin tükrük bezlerinde bulunmaktadır. Spiroketal hücre bölünmesi ve ayrılması kenenin beslenmesi ile gerçekleşmektedir (127).

2. 2. 2. Epidemiyoloji

Ixodes sp. genusundaki keneler tarafından bulaştırılan ve *Borrelia burgdorferi* sensu lato grubuna dahil spiroketlerin (132, 282, 336) yol açtığı, multisistemik tutulumları olan zoonoz karakterli (87, 164, 340). Dünyanın ılıman bölgelerinde ortaya çıkan (254) bir hastalıktır. Bazı Asya ülkelerinde rapor edilmekle birlikte, Amerika ve Avrupa'da vektör kaynaklı en yaygın görülen hastalıktır (36, 181). İskandinavya'da, eski Sovyetler Birliği'nde, Çin'de, Japonya'da ve Avustralya'da da görülmektedir (65, 186, 198, 270).

Türkiye'de ilk olgu Gülanber ve ark. Saint Bernard ırkı bir köpekte rapor edilmiştir (132). Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Esendal ve ark. (106) Ankara yöresinde 74 köpekte indirek floresan antikor tekniği (IFAT) kullanarak yaptıkları çalışmada hastalığın seroprevalansının %78,4 olduğunu tespit etmişlerdir. Satır (257), İstanbul'da hastalığın varlığı üzerine 96 köpekte PZR ile yaptığı bir çalışmada köpeklerin hiç birinde pozitiflik tespit edememiştir. Bhide ve ark. (44), Bursa

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen 400 köpekte Enzyme-Linked Protein A/G Assay testi kullanılarak yaptıkları çalışmada 93 köpekte (%23.2) seropozitiflik tespit etmişlerdir.

Türkiye’de *Lyme* hastalığı insanda ilk kez 1990 yılında İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Has. Anabilim Dalı’nda Dr. Çakır ve ark. ve Karadeniz Tek. Üniv. Enf. Has. Anabilim Dalı’ndan Dr. Köksal ve ark. tarafından bildirilmiştir (81, 176).

Türkiye’de epidemiyolojik veriler incelendiğinde; Trabzon yöresinde seropozitiflik oranı % 6.6, İzmir yöresinde %7.8, Ankara’da % 10.4, Antalya yöresinde %35.9, Elazığ yöresinde % 6.43 ve Kuzey Kıbrıs’ta % 17.6 olarak saptanmıştır (282, 340).

2. 2. 3. Epizootiyoloji

Lyme hastalığına neden olan *B.burgdorferi*'nin rezervuar konakçılığını memeliler, kuşlar ve *ixodes* türü keneler yapmaktadırlar (254). *B.burgdorferi*'nin, köpek, kedi, sığır, at, koyun (18, 35, 58) ve rakun gibi kırk kadar memeli (121) ve kuşlarda (269) hastalık oluşturduğu saptanmıştır.

Lyme borreliosis, Kuzey Amerika ve Avrupa’nın artropodlarla taşınan en yaygın hastalığıdır (254). Hastalığın yayılmasında öncelikle vektör *Ixodes* keneleri olmasına rağmen (58, 76) sivrisinekler, at sinekleri ve geyik sineklerinde de saptanmıştır (155). Spiroket yüklü kene konakçıya yapıştığında *Lyme* etkeni kenenin ağız organellerine göç eder ve buradan konakçıya geçer. Kenenin hastalığı bulaştırma işlemi 12-24 saat içinde olur. *Ixodes* cinsi sert keneler birçok memeli, kuş ve sürüngen konakçıya yapışarak ve onlardan beslenerek *Borrelia*’yı nakleder. Hastalığın taşınmasında rol oynayan *Ixodes* türlerinin; ABD’nin orta ve doğu kısımlarında *I.dammini* (*I.scapularis*) (138, 261, 328, 340), kuzeyinde *I.pasificus* (193, 340). Avrupa’da *I. ricinus* (118, 121, 142, 160, 328, 340), Asya’da ise *I.persulcatus* (142, 328, 340) vektör olarak bildirilmiştir. Avusturalyadaki vektör *I. holocyclus*’un vektör olduğu belirlenmiştir (307). Rusya’nın güney bölgesinde *I. Ricinus*’un, kuzeybatı bölgesinde ise *I. persulcatus*’un vektör olduğu belirtilmiştir (32, 275, 335).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda Ege bölgesinde *I. ricinus*, *I. gibbosus*, Marmara bölgesinde *I. frontalis*, *I. hexagonus*, *I. lahuri*, Akdeniz ve Güney Anadolu bölgesinde *I. verpertilionis* (22, 335) türü kenelerin varlığı tespit edilmiştir (340). Karadeniz bölgesinde nem oranının ve yağışın çok olması *I. ricinus* türü kenelerinin gelişmesi için daha uygun bir ortam oluşmuştur (335).

Vektör keneler larva, nimf ve erişkin olmak üzere yaşam evrelerinin her döneminde bir kez kan emerler. Larva ve nimfler kanatlı, sürüngen ve beyaz ayaklı farelerde beslenirken, erişkinler insan, geyik, sığır, kedi, köpek ve at gibi memeliler ile sürüngenlerde beslenmektedir (33, 191, 108).

Lyme hastalığının görülmesi, söz konusu *Ixodes* cinsi kene türlerinin dağılımına bağlıdır. Kenelerin ısırma aktivitelerinin arttığı ilkbahar sonları, yaz ve sonbahar başlarında *Lyme borreliosisin* daha sık görüldüğü bildirilmektedir (164). Ayrıca kanatlıların ve göçmen kuşların da enfekte olabileceği ve hastalık etkeninin taşınmasında önemli rol oynayacakları belirtilmiştir (76, 108, 138, 218).

2. 2. 4. Yaşam Döngüsü

Ixodes türü keneler yaşam sikluslarını tamamlamaları için 2 yıl gibi bir sürece ihtiyaç duyarlar. Bu tür keneler evrimlerini belirtilen süreç içerisinde yumurta, larva, nimf ve erişkin olmak üzere dört yaşam döneminde tamamlarlar. Yaşam sikluslarının tamamlanması için uygun konakçının ve uygun iklim şartlarının oluşması gerekir. Erişkin keneler ilkbaharın ilk dönemleri ve sonbaharın son dönemlerinde büyük hayvanlar ile geyikler üzerinde beslenir ve çiftleşirler. Dişi keneler yumurtalarını toprağın üzerine yayarlar, yazın yumurtadan çıkarak larvaya dönüşürler. Beyaz ayaklı fareler kenelerin larva ve nimf formları için en önemli konakçılardır. *B. burgdorferi* ile enfekte olan fare üzerinde beslenen immatür keneler *Lyme* hastalığının potansiyel vektörlerini oluştururlar. Nimfler ilkbahar ve yaz döneminde *Lyme* hastalığının insanlara bulaştırılmasında önemli rol oynarlar. Sonbaharın geç dönemlerinde ve ilkbaharın erken dönemlerinde erişkin keneler hastalığı bulaştırabilirler. Sonbaharda erişkin kene haline dönüşen nimfler 2 yıllık hayat sikluslarını tamamlamış olurlar (159, 275, 289, 335).

Bir sonraki ilkbaharda organizma ile enfekte yetişkin olarak belirecekleri zamana kadar toprakta kalırlar. Yetişkin erkek ve dişi kene insandan, köpekten ve diğer canlılardan kan emer. Dişi kene doyunca toprağa düşerek çevreye birçok yumurta bırakır ve yaşam siklusunu tekrar başlatır (337).

2. 2. 5. Patogenezis

Borrelia burgdorferi ile enfekte olan kene kan emerken tükrüğünde bulunan spiroket konakçısının derisine girer ve buradan kan ve lenf yoluyla diğer dokulara yayılır (307). Etken konakçıdan salgılanan plazmine bağlanarak invazyon kabiliyeti kazanır. İn vitro olarak integrinlere, dekorin ve glikozaminoglikanlara bağlanır. Enfeksiyon süresince salgılanan lipoproteinler makrofajlar, endotelial hücreler, nötrofiller, dentrik hücreler, mast hücreleri, B lenfositler ve gliyal hücreler gibi çok hücre tipini aktive ederler. Bu hücreler MHC moleküllerinin herhangi bir tipi ile ilişkili olarak artrit gibi yangısal olguların ortaya çıkmasında etkili oldukları gözlemlenmiştir (158, 254). Hastalığın gelişmesi spiroketlerin sayısıyla yakından ilgilidir. Bu durum insanlarda çok iyi tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalar konakçının savunma mekanizması bozulana kadar *Borrelia burgdorferi*'nin deri içinde belirti göstermeden uzun süre gizli kalabildiğini göstermiştir (269). Deride kenenin ısırıldığı yerde *Erythema Chronicum Migrans* (ECM) adlı karakteristik bir deri lezyonu oluşur. *Borrelia burgdorferi*'nin endotelial hücrelere penetre olabildiği, oradan dokulara göç ettiği ve fibroblastlara adhezyon yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. *B. burgdorferi* hücre duvarında lipopolisakkarit benzeri bir madde olan IL-1'in monositlerden salınımına neden olur (33, 34, 40, 254, 307). Interleukin-1'in salınımı direkt olarak dokularda bozukluğa, damarlarda daralmaya, vasküler permeabilitenin azalmasına, polimorf nükleer nötrofillerin mobilize edilmesine ve yüksek ateşe neden olur (126, 127). Hastalık etkeni deri, eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı, iskelet kasları, miyokard, kemik iliği, dalak, karaciğer, böbrek ve retina yerleşerek multisistemik enfeksiyon bulgularını oluşturur (172, 289). *Lyme* hastalığına bağlı artrit oluşumunda synovial doku içinde yangının oluşumuna neden olan immun komplekslerin ve hücre duvarındaki interleukin-1'in salınımının rol oynadığı rapor edilmiştir (322). *Lyme* hastalığında Tümör Nekrosis Faktör (TNF), interferon gamma

ve yangısal hücrelerin boyun omurilik sıvısında bulunan nörotoksik etkili quinolinik asidin salınımına bağlı olarak ensefalopati oluşmaktadır (99).

Akut, lokal bir hastalık olarak başlayan *Lyme* borreliosis, kronik forma dönüşme eğilimindedir. *Lyme*'nin erken dönemlerinde çoğu kez ölçülebilir humoral yanıtın önce, spesifik bir T lenfosit yanıtı oluşabilir. *B. burgdorferi*'ye karşı oluşan immün yanıtın hem humoral ve hem de hücresel olduğu kabul edilmektedir (254).

Humoral immün yanıt: Akut dönemde spesifik Ig M 3. veya 6. haftalarda pik yapar ve çoğunlukla poliklonal B hücre aktivasyonu ile ilgilidir (289). Akut dönemde antibiyotik sağaltımı, bu yanıtta değişikliğe neden olabilmektedir. Akut dönemdeki IgM yanıtı kronik dönemde de devam eder. Ayrıca IgE'lerin oluştuğuda gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda antikolar tam olarak şekillenmekte, buna rağmen hastalık eradike edilememektedir (164).

Hücre sel immün yanıt: Hastalığın erken dönemlerinde, ileri dönemlerde görülmeyen baskılayıcı hücre aktivitesinde bir artış vardır. Hastalığın seyri sırasında fitohemaglutine (PHA) karşı T lenfosit cevabı artar. Erken dönemde natural killer (NK) hücre sayısı artarken, bu hücrelerin sitotoksik yetenekleri azalmaktadır (254).

Histolojik olarak tüm etkilenen dokularda lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonun vardır. *B.burgdorferi* eklemlerde, santral sinir sisteminde, deride belli yerlerde bulunabilir. Bu bölgelerde nasıl bir tahribat yaptığı bilinmemektedir (289).

2. 2. 6. Klinik Bulgular

Lyme borrelioziste ortaya çıkan semptomlar hastalığa neden olan etkene göre değişir. *Borrelia burgdorferi* artritise neden olurken, *Borrelia garinii* nörolojik semptomlara ve *Borrelia afzelii* ise deride akrodermatitis kronika artofikansa neden olur (151, 258).

Köpeklerde hastalık akut veya kronik olarak seyreder. Hastalığın akut formunda ateş, iştahta azalma, durgunluk, lenfadenopati (servikal ve popliteal lenf düğümlerinde), topallık ve ağrı gibi bulgular olur. Akut enfekte köpeklerde

eklemlerde şişliğe rastlanmaz. Bundan dolayı ağrının lokalizasyonunu tespit etmek güçtür (127, 192). Topallık genellikle aralıklı olarak oluşur ve bir bacadan diğerine geçebilir. Köpeklerde *Lyme* hastalığının kronik formunda görülen en önemli klinik bulgu değişken, tekrarlayan, non erosiv artritistir (101, 185). *Lyme* hastalıklı birçok köpekte iki veya daha fazla eklemde (özellikle karpal eklemde) tekrarlayan ağrılı bir topallığın oluştuğu rapor edilmiştir (185). Köpeklerde klinik olarak ateş, astım, anoreksi, kusma, topallık, artrit ve adenopati (servikal ve popliteal lenf düğümlerinde) gözlemlenmiştir. Ayrıca davranış bozuklukları, abortus, kalp yetmezliği (57, 58, 121, 126, 173), atrioventriküler kalp blokajı (şiddetli derecede seropozitif olan köpeklerde) (80), miyokarditis, proteinüri, hematüri ve böbrek yetmezliği sık görülür ve genellikle öldürücüdür. Böbrek yetmezliği formu; azotemi, hiperfosfatemi, protein kayıplı nefropati ve periferik ödem, PU/PD ve asites ile karakterizedir (46, 186). Glomerulonefritis ve tubuler bozukluklar seropozitif köpeklerde tespit edilmiş, ancak etkenin direkt olarak bölgeyle ilgili olmadığı hispatolojik yöntemlerle ortaya konmuştur (186).

2. 2 .6. 1. Kedilerde

Kedilerde anoreksi ve ağırlık kaybına bağlı olarak dış görünüşteki değişimler ile orta derecede topallık görülür. Kedilerde deneysel olarak oluşturulan *Lyme borreliozis* hastalığında klinik bulguların asemptomatik olarak seyrettiği izlenmiştir (58, 307).

2. 2. 6. 2. İnsanlarda

*Lyme borreliozis*in, insanlarda klinik seyri üç dönem şeklinde izlenir (328).

Erken lokalize enfeksiyon (Evre 1): Bu dönemin tipik lezyonu eritema kronikum migrans (EKM)'tir. *Lyme* hastalarının yaklaşık %70-80 kadarında, kene ısırmasından 1-3 hafta sonrasında gelişir (252). Semptomlar vücudun her yerinde görülmesine rağmen, sıklıkla kalça, kasık, ve koltuk altı bölgelerinde gözlenir (155, 254, 265).

Erken yaygın hastalık (Evre 2): Etkenin deri içine girmesinden sonra 1-4 ay içerisinde başlar. Erken evrenin tipik lezyonu olan EKM'yi takiben etkenin vücuda yayılması ile birlikte, bu evrenin erken döneminde cilt lezyonları gözlenir. Erken yaygın hastalıkta bu deri bulguları dışında, spiroketlerin sistemik yayılımı ile beraber en sık kardiyak, eklem ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları gözlenir (271). Tedavi edilmemiş vakaların yaklaşık %10-15'inde görülen MSS tutulumları arasında lenfositik menenjit, ensefalit, kraniyal nöropati (tek veya çift taraflı fasiyal paralizi), radikülopatiler, multinöritis multipleks, serebellar ataksi veya miyelit sayılabilir (225).

Geç hastalık (Evre 3): Antibiyotik tedavisi almamış hastaların yaklaşık %60'ında, genellikle diz gibi büyük eklemleri tutan ve *B.burgdorferi*'ye karşı hücrel ve humoral immünitenin önemli rol oynadığı *Lyme* artriti görülebilir. *Lyme* artriti genellikle yavaş seyirlidir, ataklarla seyredebilir ve bazı hastalarda kronikleşebilir (254, 334).

Lyme artriti ile birlikte ya da sonrasında bazı hastalarda kronik aksonal nöropati, kronik ensefalomiyelit (özellikle Avrupa'da *B. garinii* ile birlikte), *Lyme* ensefalopatisi gibi nörolojik tutulumlar veya akrodermatitis kronika atrofikans gibi deri lezyonları da görülebilir (328).

2. 2. 7. Tanı

Endemik bir bölgeye seyahat eden kişide *Ixodes* cinsi kene ısırığına maruz kalması ve uygun klinik semptomlar göstermesi ile *Lyme* hastalığı akla gelebilir. Kan biyokimyası ile kan sayımı genellikle normaldir ve tanı için yardımcı değildir (328). Tanı için izolasyon, serolojik yöntemler ve PCR teknikleri kullanılmaktadır (254).

B.burgdorferi, Warthin-Starry gümüş boyama, özellikle floresan boyama tekniği veya Giemsa ile boyanmasıyla direk mikroskopide görülebilir, ancak klinik örneklerde etkenin azlığı nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir (93, 164). Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde, *B.burgdorferi*'i hastalığın ilk günlerinde EKM lezyonundan, daha az sıklıkla da plazma ile menenjitli hastaların BOS'undan üretilebilir (271). Pahalı, zor, çok geç ve düşük oranda sonuç vermesinden dolayı,

bugün *Lyme* tanısında kullanışlı değildir (24). Hastalığın daha geç evrelerinde PCR etkenin gösterilmesi amacıyla, kültürden daha iyi bir tanı aracı olabilir. Ancak yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen bakterinin biyolojik örneklerde yetersiz olması, canlı-ölü bakteri ayırımı yapamaması, yalancı pozitiflikler klinik kullanımı sınırlandırmaktadır (223).

Hastalığın serolojik tanısı için Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (AHKM) iki basamaklı bir test önermektedir. Birinci basamakta ELİSA (155, 261, 289), IFAT (155, 289) veya İHA (132, 155) yöntemi ile oluşmuş antikor tayini, ikinci basamakta ise pozitif sonuçlanan kişilerde doğrulama amacıyla Western blot testi önerilmektedir. Tc LPA (T cell lymphoproliferatif assay) tanısalla amaçla kullanılan bir yöntemdir (289). Seroloji testleri hastalığın ilk haftaların etkin olarak kullanılamayabilir. EKM'den 2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra ise IgG cevabı oluşur (328). Ancak bu serolojik testlerin uygulanması sırasında *Borrelia* etkenlerinin flagellar antijeni ile leptospira ve treponema etkenlerinin benzer flagellar antijenlerinin çapraz reaksiyon verebileceği görülmüştür (155).

2. 2. 8. Laboratuvar Bulguları

2. 2. 8. 1. Hematolojik ve Biokimyasal Bulgular

Lyme hastalıklı insanlar ve köpeklerde hematolojik ve serum biyokimyasal değerler genellikle normal sınırlar içerisinde. *Lyme* hastalıklı insanlarda eritrosit sedimentasyon hızında artış, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktivitelerinde hafif düzeyde bir artışın olduğu görülmüştür (192). Test sonuçlarına göre romatoid faktör ya da antinükleer antikorlar negatiftir, fakat belirli komplementlerin (enzim sistemlerinin) konsantrasyonları artmıştır. Köpeklerde bildirilen hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler spesifik değildir. *Lyme* hastalığını taşıyan köpeklerde renal bozukluğa bağlı olarak hematüri, piyüri, tubuler kastlar, proteinüri ve azotemi gibi laboratuvar bulguları görülür (173).

2. 2. 8. 2. Ticari Serolojik Testler

Köpeklerde *Lyme* hastalığının tanısı için indirekt immunofloresans antikor testi (IFAT), enzyime linked immunosorbent assay (ELISA) testi, western blot (WB) gibi değişik yöntemlerden yararlanılır (84, 103, 216, 263). İnsanlarda *B. burgdorferi*'ye karşı antikor yanıtının saptanmasında ilk olarak IFAT testi kullanılmışsa da günümüzde daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle ELISA testi kullanılmaktadır. ELISA testinin duyarlılığı ise %92-%100'lere kadar ulaşabilmektedir (11). Köpeklerde ise ELISA testinde de oluşan çapraz reaksiyonlar sonucu yalancı pozitiflik de saptanabildiği bildirilmiştir (257). İnsanlar üzerinde yapılan son araştırmalarda antijen kaynağı olarak izole edilen spiroket gruplarının kullanımı bütün haldeki spiroket kullanımına göre serolojik testlerin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir. Bu yeni testlerin köpeklerde kullanımı henüz değerlendirilememiştir (264).

2. 2. 8. 3. PZR Testi

İnsanlarda *Lyme* hastalığının tanısında kullanılan moleküler düzeydeki PZR testinin duyarlılığı %59 ile %100 arasında farklı değerlerde olmasına rağmen bu testin tam olarak standardize edilemediği, borrelia DNA'sının değişken yapısı ve hedef gendeki farklı sıralar yüzünden oluşan yalancı negatiflik ve PZR ürünlerinin kontaminasyonu ile yalancı pozitiflik oranlarının oldukça fazla olduğu rapor edilmiştir (11). Köpeklerde hastalığın tanısının araştırılmasında PZR testi birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (84, 184, 252, 263, 264).

2. 2. 9. Nekropsi

Fibrinoprulent nitelikte akut artrit, lenf düğümlerinde büyüme, glomerulonefrit ve yaygın tubuler nekroz ortaya konur (46).

2. 2. 10. Ayırıcı Tanı

Ehrlichiosis, Anaplasmosis, RMSF (Rocky Mountain Spotted Fever) gibi kene kaynaklı hastalıklarla karıştırılmamalıdır. Coğrafi bölge ve bölgedeki kene popülasyonunda göz önüne alınmalıdır.

2. 2. 11. Tedavi

Köpeklerde akut *Lyme* hastalığının tedavisinde tetrasiklin (doksisisiklin) 10 mg/kg per os ve i.v, ampisilin 20 mg/kg per os, amoksisilin 20 mg/kg per os ve i.v (155, 269), eritromisin 10 mg/kg, penisilin 22.000 i.u/kg i.v, makrolidler (azitromisinler) 25 mg/kg per os, seftriakson 20 mg/kg i.v ve s.c kullanılmaktadır (307). *B.burgdorferi* Gentamisin, amikasin ve kotrimoksazol'e karşı dirençlidir (25, 102).

Kronik *Lyme* hastalığının tedavisinde tetrasiklin grubu antibiyotiklerden etkili bir yanıt alınmadığı durumlarda penisilin G'nin intravenöz yolla kullanılmasının daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (56).

Aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların synovitis döneminde ağrının hafifletilmesi için kullanıldığı, fakat bu ilaçların asemptomatik dönemde faydalı olmadığı belirtilmiştir (126).

2. 2. 12. Korunma

Lyme hastalığından korunmada iki yöntem kullanılmaktadır. Vektör olarak rol oynayan kenelerle mücadele ve korunma amacıyla aşılama.

Hayvanlardaki kene kontrolünün hastalıktan korunmada daha etkili olduğu, bu amaçla permethrin, amitraz ve fibronil içeren preparatların kullanımı önerilmektedir (275). Amitraz emdirilmiş tasmalar korunmada oldukça etkilidir (100). Bunun yanı sıra kenelerin etkili olduğu mevsimlerde köpekler her gün düzenli olarak taranmalı, kene ile kontağının önlenmesi ve kenelerin aktif olduğu dönemlerde endemik alanlardan uzak tutulmalıdır (296). Koruyucu amaçlı çeşitli tip aşilar geliştirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, multiantijenik aşiların hastalığa karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir. İlk aşılanmanın köpeklerde 9 haftalık veya daha büyük yaşta yaparken yapılması ve 3 hafta sonra ikinci dozun uygulanması, daha sonra da yılda bir doz aşının tekrar edilmesi gerektiği belirtilmiştir (43, 275).

2. 3. Ehrlichia Canis ve Anaplasma Phagocytophilumun Tarihçesi

Ehrlichiosis ve *Anaplasmosis* kenelerle iletilen, Anaplasmatacae familyasına ait bir bakterinin neden olduğu bir hastalıktır (23). Hastalık aynı zamanda köpek

rickettsiosisi, köpeklerin hemorajik ateşi, köpeklerin kene tifosu, Nairobi kanama bozukluğu ve tropikal pansitopeni olarak ta adlandırılmaktadır (313).

Ehrlichiosis ilk kez 1935 yılında Cezayir’de tanımlandığı (90, 245), daha sonra Afrika ve Orta Doğunun bazı ülkelerinde görülmüştür (90, 242). Amerika’da ise 1962 yılında saptandığı ve Vietnamda savaş boyunca 160 adet askeri köpeğin öldüğü bildirilmiştir (90). Köpeklerde *Ehrlichiosis* vakalarına özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde rastlandığı ve dünya üzerindeki evcil hayvanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olduğu bildirilmektedir (245).

Türkiye’de ilk klinik olgu 1997 yılında tespit edilmiştir (223). Daha sonra 2001 yılında 20 olgu Batmaz ve ark tarafından saptanmıştır (38). Dodurka ve ark tarafından 2002 yılında İ. Üniv. Vet. Fak. (90) getirilen bir hastada İndirect fluorescent antibody (IFA) testi kullanılarak yapılan seralojik muayenede 1/40 oranında *E. canis* antikor titrasyonu saptanmıştır (90). Türkiye’deki köpeklerde moleküler olarak 2005 yılında Unver ve ark tarafından saptanmıştır (302).

Türkiye’de ilk *Anaplasma (ehrlichia) platys* olgusu Ulutaş ve ark tarafından 2007 Adnan Menderes Üniv. getirilen bir hastada nested PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (300).

2. 3. 1. Etiyoloji

Ehrlichia canis ve *E.chaffeensis* monositleri enfekte eder ve *Canine monocytic ehrlichiosis* hastalığına neden olur (23).

Anaplasma phagocytophilum ve *E. ewingii* granüositleri enfekte eder ve *canine granulocytic ehrlichiosis*’e neden olur (23).

A.platys plateletleri (trombositleri) enfekte eder ve *canine siklik enfeksiyöz trombositopeniye* neden olur (23).

Köpekler için patojen olan *E. canis* (dolaşımdaki lökositlere intrastoplazmik yerleşir) ve *E.ewingii*’dir. *E.chaffeensis* ise subklinik olarak seyreder (46).

E.canis çeşitli hayvan türlerini ve insanlarda farklı kan hücrelerini infekte eden, küçük, gram negatif boyanan, hareketsiz, pleomorfik, lipopolisakkarit içermeyen obligat, zorunlu hücre içi kokoidal olup monositlerde marula formunda intrastoplazmik olarak yer alır (223, 165).

Ehrlichia türlerinin tüm üyeleri, *proteobacteria* filumunun alfa bölümünde *Anaplasmataceae* ailesi içinde yer alırlar. *Anaplasmataceae* ailesi, *Rickettsiaceae* ailesi ile birlikte *Rickettsiales* takımı içindedir (165).

Anaplasmataceae ailesinde: *Aegyptianella* cinsi; *A. pullorum*, *Anaplasma* cinsi; *A. phagocytophilum*, *A. platys*, *A. marginale*, *Ehrlichia* cinsi; *E. ruminantum*, *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*, *Neorickettsia* cinsi; *N. risticii*, *N. sennetsu*, *N. helminthocea*, *Neoehrlichia* cinsi ve tam olarak sınıflandırılmayan *Anaplasmataceae* üyeleri bulunur (12).

Son yapılan sınıflandırmada Ehrlichial türler *Anaplasmataceae* ailesine dâhil edilmiştir (242, 243).

2. 3. 2. Epidemiyolojisi

Ehrlichia canis kahverengi köpek kenesi olarak bilinen *Rhipicephalus sanguineus* tarafından bulaştırılmaktadır (157). *Rhipicephalus sanguineus* üç konaklı kene olup yaşam çemberinin her bir dönemi için bir köpeği konak olarak kullanır (165). *E. canis*'in *Dermacentor variabilis* kenesi ile de deneysel olarak bulaştığı rapor edilmiştir. *Rhipicephalus sanguineus* kenesi ile bulaşma transstadial olarak meydana gelmekte, transovarial bulaşma olmamaktadır. Transovaryal geçişin olmaması nedeni ile keneler ehrlichia için sadece vektördür, rezervuar değildir (165). Larva ve nimfler hasta köpekler üzerinde beslenme esnasında enfekte duruma gelmektedirler. Hastalıkta bulaşma mekanik yolla olduğundan enfekte hayvanlardan yapılan kan transfüzyonları da *E. canis*'in bulaşmasına neden olmaktadır. Enfeksiyonu atlatan köpekler beş yıla kadar enfektif kalmaktadır. Bundan dolayı hastalığın yaygın olduğu bölgelerdeki köpeklerin donör olarak kullanılması uygun değildir (49, 55).

Avrupa’ da *A. phagocytophilum*’un vektörü olarak *Ixodes ricinus* tespit edilmiştir (274). Ancak *A. phagocytophilum*’un diğer kene türleri olan; *Haemaphysalis punctata* (188), *I. persulcatus* (9), *I. trianguliceps* (217) ve *Rhipicephalus sanguineus* (7) ile de ilişkisi olabileceği bildirilmektedir. Son yapılan çalışmalarda Avrupa’da *A. phagocytophilum* ile infekte *I. ricinus* kenelerinin göçmen kuşlarla dağılımının önemli olduğu belirlenmiştir (10).

Avrupa’da *A.phagocytophilum* ile infekte *I. ricinus* kenelerinin bölgeden bölgeye ve bölgeler arasında gelişimlerinde prevalans değişmektedir. Nimf formlarında ki prevalans % 0,25- 25 arasında değişmektedir (312). Günümüzde koyun (276), at (111), köpek (98), kırmızı geyik (277) ve sığır (180) gibi türlerde *A.phagocytophilum* ile persiste infeksiyon tespit edilmiştir. Persiste infekte bireylerin coğrafik bölgeler arasındaki hareketleri hastalığın yayılmasına sebep olmaktadır (53).

2. 3. 3. Epizootiyolojisi

Ehrlichia canis’in yaygınlığı vektörün yaygınlığıyla direkt ilgilidir. Hastalık çoğunlukla kenelerin aktif olduğu sıcak mevsimlerde ortaya çıkar (223). Köpek monositik ehrlichiozisi tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık olmak üzere dünyada geniş bir yayılım göstermektedir (223, 317). Bazı çalışmalar, hastalığın yaygın olduğu bölgelerde sağlıklı görülen köpeklerin büyük bir kısmının, *E. canis* antikoru için seropozitif olduğu bildirilmiştir (302).

Ehrlichia canis enfeksiyonu Asya, Afrika, Avrupa ve Amerika kıtalarındaki pek çok ülkede rapor edilmektedir (297). Prevalansın Asya’da % 18 ile % 30, Afrika’da % 3.1 ile % 67.8, Avrupa’da %2.2 ile %50 (İspanya, Portekiz, Güney Fransa, Korsika, İtalya ve Yunanistan’da görülmüştür); Amerika’da % 15.4 ile % 44.7 arasında olduğu bildirilmektedir (298).

Türkiye’de ilk kapsamlı araştırmalardan biri Batmaz ve ark (38) tarafından Ege Bölgesi (İzmir), Akdeniz Bölgesi (Adana, Antalya), Marmara Bölgesi (Balıkesir, Bursa) ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde (Şanlıurfa) gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmada 284 köpeğin 59’unda *E. canis*’in prevalansını % 20,8 olduğunu ve en yüksek oranda Adana (% 65.3) ve İzmir (% 40.6) illerinde olduğu belirtilmiştir (38). Erdeğer ve ark. (105) 239 köpekte İndirekt Fluoresan Antikor (IFA) Testi ve Dot-

ELISA ile yaptığı çalışmada sırasıyla 162 (% 67.8) ve 37 (% 53.3) köpekte seropozitivite belirlemiştir. Unver ve ark. (303) 12 köpekte PCR yöntemiyle yaptığı çalışmada 3'ünde *E. Canis*'in pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Karagenç ve ark. (161) Manisa, Marmaris, Muğla, Selçuk, Aydın, Bodrum gibi Ege Bölgesinin çeşitli yerlerinde, değişik yaş ve ırktaki 371 köpekte Nested PCR ile yapılan bir çalışmada köpeklerin 154'ünde (% 41.5) *E. canis*'in pozitif olduğunu bildirmektedirler. İçen ve ark. (152) Diyarbakır ilinde hızlı ELİSA test kitleri (Snap 3Dx) ile yaptıkları bir çalışmada 82 köpeğin yalnızca 4'ünde (% 4.8) *E.canis* antikorları tespit etmişler. Ural ve ark. (305) Ege bölgesinde hızlı ELİSA test kitleri (Snap 4Dx) ile yaptıkları bir çalışmada % 27.5 seroprevalans saptamışlar. Güneş ve ark (134) 93 köpekte ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmada, 17 köpekte (%18.28) seropozitivite belirlemiştir. Cihan ve ark. Ayvalık, Burhaniye, Dikili, Edremit ve Bergamada 160 köpekte İndirekt Fluoresan Antikot (IFA) testi uygulayarak yaptıkları bir çalışmada köpeklerin 111'inde (% 69.4) seropozitiflik saptamışlar (70). Düzlü ve ark. (96) Kayseri yöresinde 400 köpekte Real Time PCR'la yaptıkları çalışmada % 14.5 seropozitiflik saptamışlar (96).

2. 3. 4. Yaşam Döngüsü

E.canis'i kahverenkte köpek keneleri olan *Rhicephalus sanguineus* bulaştırır. Kene gelişimini üç aşaması olan larva, nymphe ve erişkin (adult) dönemlerinin tamamında *E.canis*'i barındırır ve kan emme esnasında enfekte tükürük salgıları ile konakçıya hastalığı bulaştırır. Kene larvalarında 155 gün enfektif özelliğini yitirmeden kalır (46).

2. 3. 5. Patogenezis

Ehrlichiosis, kenenin kan emmesi esnasında tükürük yoluyla bulaştırılmakta veya kan transfüzyonu sonrasında bulaşmaktadır (223).

Köpek monositik ehrlichiosis (KME)'in etkeni olan *E. canis* monosit ve makrofajlara ilgi duyar (210, 223). Hastalığın inkubasyon süresi 8-20 gün arasındadır (46). *Ehrlichiosis*'in akut dönemi 2–4 hafta sürer (46, 215). Bu dönemin

başlangıcında bakteri kan ve lenf dolaşımında bulunur. Sonra vücuda yayılarak hedef organ olan karaciğer, dalak ve lenf düğümlerindeki mononükleer hücrelere yerleşir (46). Karakteristik özelliği yüksek ateş, depresyon, dispne, anoreksi, hemoraji, lenf düğümlerinde genişleme, dalak büyümesi ve kilo kaybı gibi semptomlara eşlik eden trombositopeni ve lökopeni, hafif anemi ve hipergamaglobulinemi gibi laboratuvar bulguları gösterir (56, 141, 242, 243, 316). Hastalığın subklinik fazı yıllarca sürebilir buda parazitin konakçıda oluşturduğu persiste enfeksiyona işaret ederek kronik forma dönüşür (141). Kronik fazda ise kanama bozuklukları ve kemikiliği baskılanmasına eşlik eden pansitopeni hâkimdir (141). *E. canis*'in oluşturduğu immunopatolojik olaylar köpeklerde tam olarak açıklanamamıştır. Ancak granulositik ehrlichiozisli insanlarda yapılan çalışmalarda bazı sitokinlerin hastalığın klinik görüntüsünden sorumlu olduğu belirlenmiştir (94). *Ehrlichialı* köpeklerde kanda parazitin az olması ve oluşturduğu klinik bulgulardan dolayı konakçının immun cevabının ve proinflamatuvar sitokin üretiminin köpekler de *ehrlichiosis*' in patogenezinde rol oynayan en önemli etkenlerden biri olduğu tespit edilmiştir (108, 242, 243, 304, 314). Obligat intraselüler bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonların büyük bir çoğunluğunda tam bir hücrel bağışıklık sağlanarak hastalıktan iyileşme ve re-enfeksiyonlara karşı korunma sağlanmaktadır (31, 242, 243).

E. canis enfeksiyonunun patogenezinde immun mediatörler önemli rol oynamaktadırlar. Deneysel olarak *E. canis* ile enfekte edilmiş köpeklerde en az 1 hafta sonrasında anti-trombosit antikörlerinin (APA) varlığı saptanmıştır. Enfekte köpeklerde; trombosit agregasyon bozuklukları, pozitif coombs testi, eritrosit otoaglutinasyonu ile dolaşımdaki immun yapılar saptanmıştır ve bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir (31).

Ehrlichiozis ile oluşan enfeksiyonda trombositopeninin nedenleri; kemik iliğinde üretim düşüklüğü, hücrel aktivitede azalma, antikörlerin opsonizasyonuna bağlı dolaşımdaki trombositlerin yarılanma ömürlerinin azalması, trombofagositozis ile immunolojik yıkımlanma, vasküler endotelyadaki değişiklikler, trombositlerin dalağa sekresyonu ve dalakta birikmesidir. Dolaşımdaki trombosit sayısının azalmasına ek olarak, monositik ehrliciosisli bir köpekte trombosit fonksiyon eksikliği, trombosit disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (31).

Trombositopeni, *E. canis* ile doğal ya da deneysel olarak enfekte köpeklerde ortak ve sık karşılaşılan bir hematolojik bulgudur (304, 314). Köpeklerde radyoizotop kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda *E. canis* ile enfeksiyonu takiben trombositlerin yaşam sürelerinin ortalama 4-9 günden, 2 ila 4 güne düştüğü saptanmıştır. Buna ek olarak trombosit göç inhibisyon faktörü karakterize edilmiştir. Bu faktör periferik kan da trombosit sayısının azalmasına neden olmakta ayrıca trombositlerin sekestrasyonu ve stazisinde rol oynamaktadır (223). *E.canis*'in deneysel çalışmalarında hastalığın akut veya subklinik forumda görüldüğü kronik formunun ise hiç görülmediği belirtilmiştir (46).

A. phagocytophilum kene ile transtadiyel olarak bulaşmakta ve bulaşmanın şekillenmesi için kenenin konakçı üzerinde 36-48 saat durması gerekmektedir (128, 147, 162). Söz konusu mikroorganizma iki farklı forma dönüşerek çoğalmaktadır; bunlardan birinci formu konakçıdaki hücresel hedeflere bağlanan küçük koyu çekirdekli hücre ve ikinci formu oluşturan intraselüler olarak çoğalan ve takiben yoğun çekirdekli olgun hücrelere dönüşen retikülosit tarzı hücrelerdir (179, 237, 242, 243). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *A. phagocytophilum*'un enfeksiyon oluşturabilmesi ve konakçı hücreye adaptasyonu için bakteriyel komponent sistemini kullanarak siklik di-GMP' ye ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir (143).

A.phagocytophilum enfeksiyonlarının çoğunlukla hafif düzeyden orta şiddete kadar değişen derecelerde trombositopeniye ayrıca nötropeni, lenfopeni, anemi gibi diğer sitopenilerde neden olduğu tespit edilmiştir (67). Söz konusu hematolojik anormalliklerin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (223).

Granulositik anaplazmozisli at ve insanlarda mikroskobik patolojik değişiklikler olarak nekrotize vaskülitis, hyalin trombozisi ve perivasküler hücre infiltrasyonu tanımlanmıştır (27, 110).

2. 3. 6. Klinik Bulgular

KME'nin klinik bulguları; *E.canis*'in patojenitesi, köpeğin ırkı, beraber seyrettiği hastalıklar ve köpeğin immun sistemine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (313). *E.canis* enfeksiyonlarında yaş ve cinsiyet'in bir etkisinin olmadığı, tüm ırkların enfeksiyona duyarlı olduğu fakat Alman Çoban köpeklerinde

yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiği bildirilmektedir (223, 304). Hastalığın gösterdiği klinik bulgular, *E.canis*'in farklı türleri ve diğer artropod kökenli patojenlerle birlikte görülmesine bağlı olarak farklılık gösterir. Özellikle *E.canis* ile aynı vektör tarafından bulaştırılabilen *Hepatozoon canis* ve *Babesia canis* gibi farklı türdeki patojenlerle birlikte KME çok daha hızlı seyretmektedir (88, 209, 223, 313).

KME klinik açıdan akut, subklinik ve kronik formlarda multisistemik hastalık tablosu göstermektedir (88, 208, 223, 313).

Hastalığın akut dönemi; Akut dönemde klinik semptomlar kenelerle temastan 8-20 gün sonra başlar ve 2-4 hafta sürer. Klinik semptomlar hafif olabileceği gibi bazı zamanlarda yaşamı tehdit edici boyuttada olabilir. Akut dönemde yüksek ateş, kilo kaybı, anoreksi, bitkinlik, depresyon, letarji, durgunluk, burun-göz akıntısı, dispne, lenfadenomegali, splenomegali, ekstremiteler ve skrotumda ödem, hemorajik bozukluklar ve buna bağlı olarak; deri ve mukozal membranlarda peteşi, ekimoz ve epistaksis şeklinde klinik bulgular görülür (114, 317). Meningitis ve meningeal kanamalardan dolayı (141); aşırı duyarlılık, tikler ve kraniyalsinir hasarını kapsayan merkezi sinir sistemi bulgularında görüldüğü belirtilmiştir (13, 20, 75). Oftalmolojik bulgular olarak; anterior üveitis veya corneal opasite, hifema, retinal damarlaşma, retinal perivasküler infiltrat birikimi ve retinal döküntü şeklinde görülmektedir (171). Birçok vakada klinik belirtiler tedavi yapılmaksızın kaybolmakta ve subklinik döneme geçmektedir (74, 316).

Hastalığın Subklinik Dönemi; Subklinik dönemde klinik semptomlar etkenin alınmasından 6-9 hafta sonra görülmeye başlar 40-120 gün devam edebilmekte ve bazen 5 yıla kadar uzayabilmektedir (223). Fakat birçok *Ehrlichiosis* vakasında akut dönem semptomları belirgin olmadığı için hastalık subklinik olarak seyreder. Bu dönemde konakçı *Ehrlichia*'ları yok edemediği için hastalık kronik hale geçer (23, 46).

Hastalığın Kronik Dönemi; Bu dönemde klinik semptomlar hastanın ırkı, yaşı ve bağışıklık sistemini etkileyen başka bir hastalığın varlığına göre değiştiği

bildirilmektedir (54, 240). Bu dönem çoğunlukla kemik iliği hipoplazisi ile birlikte seyreder (223). Köpeklerde yaygın klinik bulgular; ateş, güçsüzlük, depresyon, anoreksi, canlı ağırlık kaybı, solgun mukozal membranlar, arka bacaklar ve skrotumda ödem, splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopatidir (23, 46). Trombositopeni ve trombositopati nedeniyle pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkar. Bu pıhtılaşma bozuklukları sonucu epistaksis, melena, peteşi, hematüri, eklem, göz içi, beyin ve akciğer kanamaları şeklinde görülebilir (23). Kronik KME’te uzayan östrus kanaması, gebe kalamama, abortlar ve neonetal ölümler gibi reproduktif bozukluklarda görülebilir (54, 234, 242). Hastalığın kronik döneminde meningioensefalitis, hiperestezi, ataksi, baş ve boyun tutuş bozuklukları ve pareziz görülebilir (46). Nörolojik bulgular; hemoraji (130), yaygın plazma hücresi infiltrasyonu ve beyin zarlarındaki perivasküler kanamalar ile ilişkilendirilebilmektedir. KME’de ölümlerin hemoraji ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (54, 125, 144, 201, 240, 242).

Canine granulositik ehrlichiosis’de hastalık kronik seyretmez. Semptomlar etkenin alınmasından 1-2 hafta sonra görülebilen yüksek ateş ve letarjidir. Fakat genellikle asemptomatik olarak seyreder. Köpeklerde vakaların % 50’sinde eklem ağrısı ve % 10’unda poliartritle birlikte seyreden ateşli bir dönem görülür (23).

Anaplazmosisli köpeklerde polidipsi, solgun mukozalar, kusma, ishal ve hemoraji gibi gastrointestinal belirtiler, mukozal peteşi, melena ya da burun kanaması şeklinde kanama bozuklukları tespit edilmektedir (138, 235).

2. 3. 6. 1. At Ehrlichiozisi

At granulositik erlihyozu ilk kez 1969 yılında görülmüştür. Hastalık ABD ve Avrupa’nın diğer bölgelerinde görülmesine karşın esas olarak Kuzey California’nın dağlık kesimlerinde görülür (112, 189, 190). Vektörü *I. pacificus* keneleridir. Potomac at ateşi etkeni *N. risticii* olup atlarda semptom olarak ateş ve kolit görülür. Monositleri enfekte eder (149). Enfekte serkaryaları taşıyan böceklerin yanlışlıkla yenilmesiyle atlara bulaştığı görülür (190, 238).

2. 3. 6. 2. İnsan Monositik Ehrlichiozisi

HME için kene ısırığı ve kene problemi hastalardaki ortak bulgudur. Hastalığın kuluçka süresi 1-2 hafta olup ortalama 9 gündür ve her üç hastanın ikisi erkektir. Hastalarda çoğunlukla ateş (%97), baş ağrısı (%81), halsizlik (%84) ve kas ağrısı (%40-60) görülür. Ayrıca lenfadenomegali, hepatomegali, splenomegali, farenjit, daha az sıklıkla konjonktivit, dizüri ve periferik ödem görülür. Gastrointestinal tutulumla ilgili bulantı, kusma ve ishal, solunum sistemi tutulumu belirtileri öksürük veya pulmoner infiltratlar görülür. Eklem ağrıları nadirdir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ense sertliği, bilinç bulanıklığı ve menenjit tanımlanmıştır (165).

2. 3. 6. 3. İnsan Granülositik Anaplazmoz

HGA enfeksiyonunun gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. HGA'nın ortalama kuluçka süresi kenelerinin ısırmasından sonraki 5 ila 11 gündür. HGA ile bulaşma sonrası çok az sayıda kişide belirti gösterir. Tüm vakalarda ateş görülür. Ayrıca kas ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik, daha az olarak hastalarda gastrointestinal, solunum, kas-iskelet veya merkezi sinir sistemi tutulumu ve deride döküntü gözlenir. Yine HGA'da adenomegali görülme oranları daha düşüktür. Lenfopeniyle birlikte lökopeni, trombositopeni ve artmış serum transaminaz aktiviteleri hastalığın erken dönemi boyunca çoğu hastada vardır. HGA'nın ciddi komplikasyonları çoklu organ yetmezliği ile birlikte toksik şok benzeri bir hastalık, erişkin respiratuvar distress sendromu ve fırsatçı enfeksiyonlardır (148, 165). HGA'lı hastalarda menenjit bildirilmemiştir. Vertigo, fasiyal paralizi, periferik nöropati, pankardit, dissemine intravasküler koagülasyon, perikardiyal effüzyon ve tamponat görülebilen komplikasyonlardır. Ölüm oranı %1 kadardır. Avrupa'da bildirilmemiştir. En az altı ölüm HGA ile ilişkilendirilmiştir; bu hastaların en az üçünün kandida ösafajiti, kriptokok pnömonisi, invaziv pulmoner aspergilloz ve herpes ösafajiti gibi fırsatçı enfeksiyonlara sahip olduğu belirlenmiştir (165). HGA enfeksiyonu kendini sınırlar, tedavi ile 1-2 günde geçebilir, tedavisiz 60 gün kadar sürebilir. Kronik formu görülmez (165).

2. 3. 6. 4. Ruminantların Anaplazmozu

Dünyada sığırlarda görülen kene kaynaklı en yaygın hastalıktır (227). *A. marginale* etiyolojik ajanıdır. Isıran sinekler ve böcekler aracılığı ile 14 günde bulaşma meydana gelebilir. Organizmada eritrositleri enfekte eder ve ciddi anemi, kilo kaybı, abort ve bazen ölüme neden olabilir. Bu enfeksiyon klinik iyileşmeden sonra bile persistent düzeyde bakteriyemi yapabildiğinden enfekte hayvanlar diğer hayvanlara bulaşmada bir rezervuar olarak görev alır (165).

2. 3. 7. Tanı

E. canis'in tanısında anamnez, klinik bulgular, şüpheli kandan yapılan frotiler, klinik patolojik bulgular ve laboratuvar testleriyle ortaya konmaktadır. Ayrıca *ehrlichiosis* olgularının endemik alanlarda kene enfestasyonunun en fazla olduğu bahar ve yaz aylarında sık olarak ortaya çıktığı da göz önüne alınmalıdır (46, 223). Klinik bulguların tipik olmaması nedeniyle tanı güçtür. Özellikle pansitopeni hastalıktan şüphe uyandırır. Kesin tanı serolojik muayeneler ve direkt etkenin belirlenmesine yönelik testler ile konulmaktadır (245). Direkt etkenin belirlenmesine yönelik uygulamalar kan ve kemik iliği frotilerinin değerlendirilmesi ve lenf nodülü aspirasyonunda (223), dalaktan alınan aspirasyonlarda (108) ve buffy coat (223) frotilde incelendiğinde *E.canis*'in morula formlarına ve inklüzyon cisimciklerine rastlanmakta; spesifik antikor tespiti için IFAT (indirekt floresan antikor testi), antijenik tanı amacı ile PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), WI (western immunoblotting) ve ELISA (Anigen Caniv-4, Fassisi CanDiro ve Snap-3Dx Test, İdexx) kullanılmaktadır

Hastalığın akut evresinde mikroskopik olarak monositler içerisinde tipik *E. canis* morulası görülmesi olguların yalnızca %4'ünde mümkündür. *E. canis* morulası görülse de şüpheli köpeklerin kan ve buffy-coat smearleri dikkatlice incelenmelidir (298).

E.canis'in antijeni kullanılarak hazırlanan IFAT en çok kabul gören ve **altın standart** olarak görülen serolojik bir testtir. Pozitif bir IFAT titresi aktif bir reaksiyonu gösterebildiği gibi geçmiş bir enfeksiyonu da gösterebilir (30, 140, 141). IFAT ile subklinik ehrlichiosisin erken teşhis edilebildiği, bu nedenle köpeklerin

kronik döneme girmeden teşhis edilebilmesi ile başarılı bir tedavinin gerçekleştirilebildiği rapor edilmektedir (315), Anti-*E. canis* antikor titresinde 1.40'lıktan daha fazla bir dilüsyonunda hastalığın var olduğu kabul edilmektedir (313). Doğal ve deneysel enfeksiyonlarda hasta köpeklerde akut dönemde antikor titreleri hızlı bir artış göstermektedir. Köpeklerde *E. canis*'in IFAT ile antikor titresini belirlerken tanıyı yapacak kişinin tanıyı karıştırabilecek bir dizi kros-reaksiyonları dikkate alması gerekmektedir. Endemik bölgelerde *E. canis* ile *E. ewingii*, *E. equi*, *E. risticii* ve *Anaplasma phagocytophila*, arasında bir kros-reaksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Deneysel olarak yapılan bir araştırmada (244), *E. canis* enfeksiyonu ile *E. equi* enfeksiyonu arasında enfeksiyondan 4 ay sonra antikor kros-reaksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Bununla birlikte *E. equi* antikor titresini *E. canis*'e oranla önemli düzeyde düşüktür. *E. canis* ile *E. phagocytophila* arasında da bir kros-reaksiyon söz konusudur. *E. canis* ile *E. platys* arasında ise serolojik olarak bir etkileşim yoktur.

Köpeklerde *A. phagocytophilum*'un teşhisinde geleneksel ve klasik yöntem olarak perifer kanda bulunan nötrofillerdeki morulaların mikroskopik olarak belirlenmesinin hastalığın akut fazında mümkün olacağı, bununla beraber, deneysel çalışmalarda inokulasyonu takiben 4 ila 14. günler arasında perifer kanda mikroorganizmanın görüleceği ve 8 gün boyunca kanda bulunacağı bildirilmektedir (98). Etkene ait morulaların kanda nötrofillerin % 1 - 27'sinde görülebileceği saptanmıştır (223).

Hastalığın serolojik olarak tespitinde sıklıkla kullanılan yöntemler immün floresan antikor tekniği (IFAT), hızlı diagnostik ELISA test kitleri ve PCR testi'dir (23).

2. 3. 8. Laboratuvar Bulguları

KME'de hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir (23). Hastaların %90'ında trombositopeni görülür (23).

KME'in akut döneminde çoğunlukla şiddetli trombositopeni, hafif ve orta dereceli anemi ve hafif lökopeni (genellikle normositik, normokromik, non-rejeneratif) eşlik eder (69, 83, 178). Trombositopeni enfeksiyondan sonraki 10–20. günlerde ortaya çıkar (223). Trombositopeniye genellikle 3-4 hafta sonra hafif bir

anemi ve lökopeni eşlik eder (20, 223). Bunu lökositoz ve monositozis takip etmektedir (275). Nonrejeneratif normositik ve normokromik anemi görülür (23).

Hastalığın subklinik döneminde hafif derecede bir trombositopeni oluşabilmektedir (209, 223). Nötrofil sayısında bir azalma bildirilirken eritrosit parametrelerinin önemli derecede etkilenmediği rapor edilmektedir (83).

KME'nin kronik döneminde ciddi trombositopeni, lökopeni ve anemi sıklıkla karşılaşılan hematolojik bulgulardır. Pansitopeni, hiposelüler kemik iliğinin baskılanmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (55). Monositozis ve lenfositozis görülebilmektedir. Eozinopeni ve lenfopeni, endojen ve ekzojen glukokortikoidlere karşı yanıt olarak sekonder olarak görülebilmektedir.

KME'de biyokimyasal parametrelerde hipoalbuminemi, hiperglobinemi ve hipergammaglobulinemidir. Serum globulin değerleri hastalığın seyir süresine göre belirgin olarak artmaktadır. Enfeksiyondan sonraki 1–3. haftalarda bu artış çoğunlukla gözlemlenmektedir (223, 313). Pansitopeni görülen enfekte köpeklerde, görülmeyenlere oranla serum total protein ve globulin değerlerinin (özellikle gammaglobulin) daha düşük seviyede olduğu bildirilmektedir. Bu durumun *E. canis* ile enfekte pansitopenik köpeklerin sekonder enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olmasının nedenlerinden biri olduğu rapor edilmektedir (313).

KME'li köpeklerde hiperglobulinemi, hipoalbuminemi, alkalin fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri orta düzeyde artar (23, 223).

E. canis enfeksiyonunun patogenezinde immun ilişkili yanıt önemli bir rol oynadığı için köpeklerin *E. canis* enfeksiyonu sonrası bir haftadan daha az sürede kanda antitrombosit antikorları (APA) görülür. Trombosit agresyon anomallikleri, anti-nükleer antikorlar (ANA), RBC otoaglutinasyon pozitif Coomb's testi ve immun kompleksler enfekte hayvanda görülebilen diğer bulgulardır ve varlıkları hastalığın süresi ile ilişkilidir (23).

Ehrlichiosisli köpeklerde renal azotemi, glomerulonefritis ve renal interstitial plasmositozis sonucu oluşmaktadır (124). Proteinüri veya hematüri oluşabilir (46).

Canine Granülositik anaplasmozisteki hematolojik değişiklikler eritropeni, trombositopeni (43), düşük hemoglobin ile hematokrit seviyeleri (97) ve nötrofili ile karakterizedir (166).

2. 3. 9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda en etkili yöntem serolojik testlerdir.

Ehrlichiosis ve Anaplazmosis hastalıkları Lyme ve RMSF gibi kene kaynaklı hastalıklarla karıştırılmamalıdır. Coğrafi bölge ve bölgedeki kene popülasyonunda göz önüne alınmalıdır.

SLE - ANA testi ehrlichiosis'de genellikle negatiftir

İmmun ilişkili trombositopeni, Multipil myelom, Kronik lenfositik lösemi ve Bruselloz (skrotal ödemden dolayı) ayırt etmek için serolojik testlerden yararlanılır (23, 294).

2. 3. 10. Tedavi

Canis ehrlichiosis'in tedavisinde semisentetik tetrasiklin türevi olan doksisisiklin birinci sırada tercih edilen ilaçlardır. Akut KME de doksisisiklin enfeksiyonun tedavisi açısından oldukça etkili bir ilaç olmasına rağmen (223), subklinik ve klinik *E. canis* enfeksiyonlarındaki etkinliği tartışmalıdır (320). Doksisisiklinin günümüzde önerilen dozu 5 mg/kg günde iki kez per os ve i.v olmak üzere 4 haftadır (214). Ancak kronik enfekte köpeklerde daha uzun süreli bir kullanım gerekebilmektedir (141). Oral doksisisiklin sağaltımı esnasında mide bulantısı ve kusma sıklıkla karşılaşılan yan etkiler olduğundan söz konusu ilacın yemekle karıştırılarak veya intra venöz verilmesi gerekmektedir. Diğer tetrasiklin türevlerinden Oksitetrasiklin; 25 mg/kg per os veya i.v, Kloramfenikol; 25 mg/kg, per os, i.v, s.c günde üç kez ve İmidokarb dipropionat; 5-6 mg/kg i.m 2 doz halinde 2 hafta aryla kullanılır (23, 46, 223). Trombositopeni mevcut ise Prednizolon 1-2 mg/kg, per os olarak 5 gün boyunca verilir. Kemik iliği hipoplazisi gelişmiş kronik olgularda kemik iliğinde üretimini artırmak amacıyla Oxymetholone; 2 mg/kg, per os olarak günde bir kez veya Nondrolone decanoate; 1,5 mg/kg, i.m olarak haftada bir yapılır (46).

E. canis ile infekte trombositopenik ve mevcut kanaması bulunan 3 köpekte 1µg/kg subkutan yolla günde 3 kez uygulanan desmopressin asetat sonrası trombosit sayısı ve fibrinojen miktarında belirgin bir artış olduğu, pT ve aPTT de belirgin bir azalmaya neden olduğu bundan dolayı KME tarafından oluşturulan hemorajik bozuklukların giderildiği bildirilmektedir (223).

Canine granulositik *ehrlichiosis* tedavisinde diğer *Ehrlichia* türlerinde olduğu gibi tetrasiklin türevi ilaçlar (23), özellikle doksisisiklin tercih edilmektedir. Önerilen doz 5-10 mg/kg günde 2 kez olmak üzere 30 gündür (23, 223). Tetrasiklin türevlerinin uzun süreli kullanımı, gebe hayvanlarda fôtüs üzerine olan yan etkileri, dişlerde renk değişikliğine neden oluşu ve gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle alternatif ilaç kullanımına ihtiyaç vardır.

2. 3. 11. Korunma

Ana prensip kene kontrolüdür. Dichlorvos, dioxathion, propoxur veya carbamyl içeren spey, krem veya tasma kullanılır. *E.canis* zoonoz niteliğinde olduğundan insanlarda ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve oküler ağrıya neden olur (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereçler

3. 1. 1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Antalya Merkez Muratpaşa İlçesin’de bulunan Lara Antalya Hayvan Hastanesine gelen her iki cinsiyetten, yaşları 5 günlük ile 15 yaş arası toplam 225 adet çeşitli ırklardan köpek materyal olarak kullanıldı.

3. 1. 2. Klinik Muayene

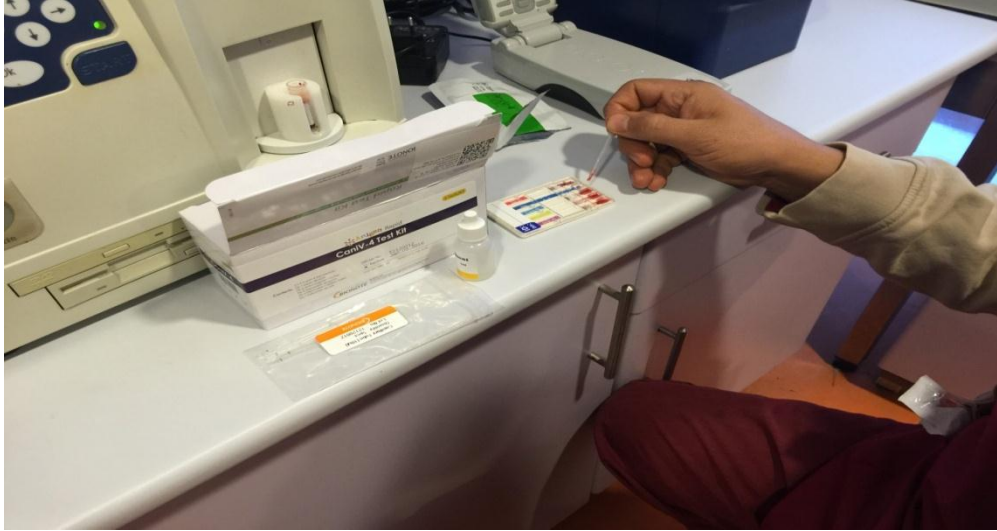
Lara Antalya Hayvan Hastanesine 07.01.2015 tarihinden 20.02.2016 tarihine kadar getirilen yaklaşık 1500 köpek içerisinde rastgele 225 adet örnek seçildi ve kan almadan önce rutin klinik muayeneleri yapıp not edildi. Muayeneleri yapılan köpeklerin yaşları belirlenip 5 günlük-1 yaş arası, 1-5 yaş arası, 5-10 yaş arası ve 10+ yaş üstü dört ana gruba ayrıldı.

3. 1. 3. Araç ve Malzemeler

Araştırma süresince kullanılan araç ve malzemeler aşağıda topluca gösterildi.

Ticari Test Kit:

Anigen Rapid CaniV-4 Test Kiti (BioNote,Inc., Republic of Korea)



Şekil: 3.1.3. CaniV-4 testinin uygulaması

Malzemeler:

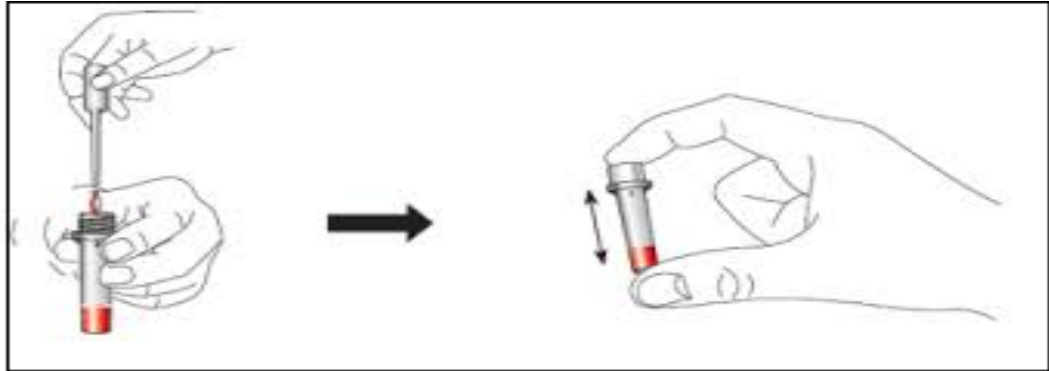
- 1- Tek kullanımlık Plastik enjektör 0,80x16 mm (2ml’lik)

- 2- Pamuk
- 3- Alkol
- 4- Traş makinesi
- 5- Garo
- 6- Latex eldiven

3. 1. 4. Yöntem

Kan Örneklerinin Alınması

Köpeklerden kan alma işlemi 07-Ocak 2015 ile 20-Ocak 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Kan örnekleri 0,80x16mm'lik tüplere, 2 ml'lik tek kullanımlık steril enjektör kullanılarak 0,5 ml kan Vena Cephalika antabrachii'den alınarak Anti-koagülant'lı (EDTA) tüplere usulüne uygun olarak konuldu. Kan örnekleri hemen test edildi.



Şekil: 3.1.4. Kan alımından sonra EDTA'lı tüp içerisine karıştırılması

3. 1. 5. Testin Yapılışı

Dirofilaria immitis, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* ve *Anaplasma phagocytophilum* gibi etkenlerle oluşturulan vektör kaynaklı hastalıkların insidansını belirlemek için Antibody immünokromatografik assay CaniV-4 (*Dirofilaria immitis* antijen tespiti, *Ehrlichia canis* antikor testi, *Borrelia burgdorferi* antikor testi ve *Anaplasma phagocytophilum*/ *Anaplasma platys* antikor tespiti) Kiti (BioNote, Inc. Republic of Korea) kullanıldı. Testin uygulanması, kan örneklerinin alındığı Lara Antalya Hayvan Hastanesinde aynı gün içerisinde test edildi.

CaniV-4 Test Kitinde (BioNote,Inc., Republic of Korea) bulunan malzemeler:

1. 5 Adet Anigen Hızlı CaniV-4 Test Kiti
2. Bir adet test çözücüsü (3mL) (Lyme Ab, Anaplasma Ab, E.Canis Ab için)
3. 5 Adet Anti-koagülanlı tüp
4. 5 Adet tek kullanımlık kapiler tüp (Lyme Ab, Anaplasma Ab, E.Canis Ab için)
5. 5 Adet tek kullanımlık damlatıcı (CHW Ag için)

3. 1. 6. Kitin Saklanması

Kitler analiz uygulama anına kadar üretici firmanın önerilerine uygun olarak 2-30°C’de ambalajında bekletildi. Bu sürede dondurma ve güneş ışığına maruz bırakılmadan korundu.

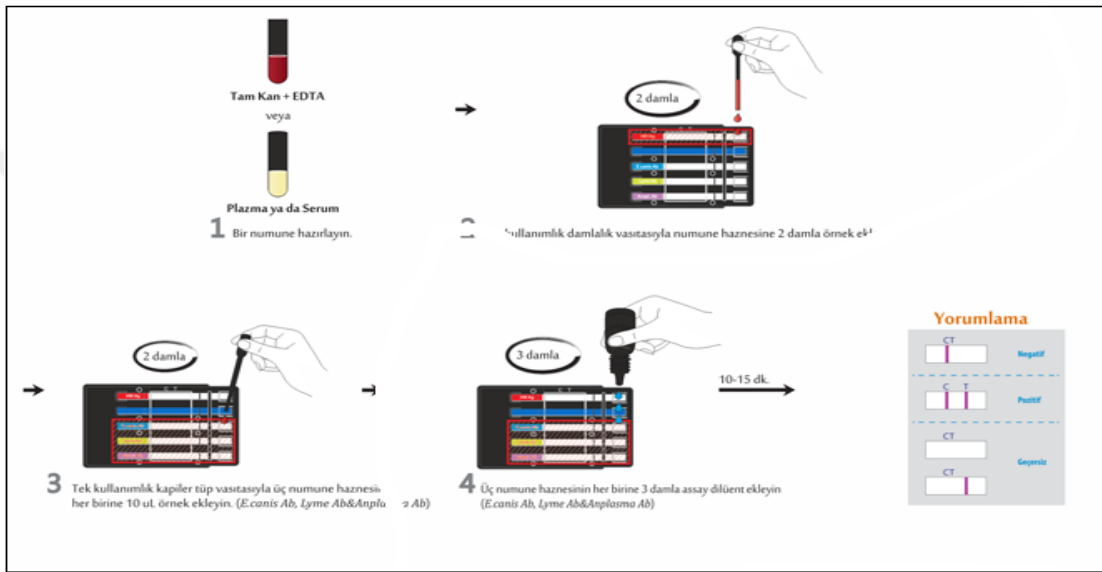
3. 1. 7. Test Ölçüm Prosedürü

- 1- Test ekipmanı folyolanmış paketinden çıkartılıp düz ve kuru bir zemine yerleştirildi.
- 2- Kan örneklerinin alındığı EDTA’lı tüplerden, tek kullanımlık kapillar tüplere 10µL tam kan numunesi alınarak test ekipmanının (Lyme Ab, Anaplasma Ab, E.Canis Ab için) sağındaki ‘S’ kutucuğuna damlatıldı ve üstüne 3 damla assay dilüent (120u l) damlatıldı. Test çalışmaya başlarken, test cihazının merkezinde ki test penceresindeki mor rengin hareket ettiği

görüldü. Hareket, 1 dk içinde görülmediği takdirde test prosedürüne uygun olarak numune boşluğuna 1 damla daha ekleme yapıldı.

CHW Ag için ise tek kullanımlık damlalık kullanılarak, 2 damla kan numunesi test cihazına bırakıldı. Test çalışmaya başlarken, test cihazının merkezindeki test penceresindeki mor rengin hareket ettiği görüldü.

3- Test sonuçları 10 dakika içinde yorumlandı. 10 dakikadan sonraki test sonuçları yorumlanmadı.



Şekil:3.1.7. Anigen Rapit CaniV-4 Testi'nin yapılışı

3.1.8. Testin Yorumlanması:

Sonuç pencerelerinin sol kısmında testin düzgün çalıştığını gösteren bir mor renk bandının ortaya çıkıp çıkmadığına bakıldı. Sonuç pencerelerinin sağ kısmındaki bant ise testin pozitif olup olmadığını gösterdi.

1. **Negatif Sonuç:** Sonuç pencerelerinde tek mor renk çizgisini (C) bandında belirmesinde, testin negatif olduğu değerlendirildi.

2. **Pozitif sonuç:** Sonuç penceresinde iki mor çizgi T ve C (test ve kontrol) bandında belirmesi, hangisinin önce belirdiğinin önemi olmaksızın, testin pozitif olduğu değerlendirildi.

3. **Geçersiz sonuç:** Test yapıldıktan sonra test sonuç pencerelerinde (C ve T) mor renk belirlenmeyen test'ler, ya da sadece (T) bandında mor renk belirmediğinde test'ler geçersiz sayılır. Bu test'ler tekrar edilir.



Şekil:3.1.8. Geçersiz test sonucu

*Bu çalışmada geçersiz sonuç ile karşılaşılmadı.

4.BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Kanları alınıp testleri *E.canis* yönünden pozitif çıkan köpeklerde yapılan muayene sonucunda; tüylerde dökülme, kulak uçlarında keratinli kalınlaşma, kaşeksi, mandibular lenf yumrularında şişlik, salivasyon, epistaksis, gözlerde basınç artışı, hifema, keratitis, abdominal gerginlik, ishal, vücutta kasılma, ayak uçlarında ve eklem bölgelerinde peteşiyel kanamalar ve yürüme güçlüğü gözlemlendi.

CaniV-4 test sonuçları *E.canis* yönünden pozitif olan 40 adet köpekte ve CaniV-4 test sonuçları pozitif olan 1adet köpekte *Anaplazma phagocytophilum* ve *E.canis* birlikte seropozitif olarak belirlenmiştir.

Hemogram, ultrasonik görüntüleme ve kılların mikroskopik incelemeleri sonucunda; 10 adet köpekte *E.canis* ve *Leichmaniasis* ve 7 adet köpekte *Demodex* ve *E.canis* mix enfeksiyonu ve 1 adet köpekte *E.canis*, *Leichmaniasis* ve *Demodex* mix enfeksiyon olarak görüldü.;

Kanları alınıp testleri *E.canis* yönünden pozitif çıkan 40 hasta köpekte yapılan hemotolajik testler sonucunda; 21 hastada trombositopeni, 18 hastada anemi, 9 hastada lökositoz ve 1 hastada lökopeni görüldü.

LARA HAYVAN HASTAHESİ		VETSCAN VS2	
Patient ID: WEGENER		COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC	
Name: WEGE		28 MAR 2018 14:02	
R_Dog		SAMPLE TYPE: DOG	
Doctor:		PATIENT ID: NONE	
		GENDER: UNKNOWN	
		ROTOR LOT NUMBER: S241888	
		SERIAL NUMBER: 0000V08207	
Age/Sex	12 / Male	ALB	2.4 * 2.5-4.4 G/DL
Report date:	23.28.2018S/N:122462	ALP	88 23-150 U/L
Test time:	23.28.2018 01:13AM	ALT	28 10-118 U/L
Test	Result	AMY	479 203-1200 U/L
WBC	31.11 + 10 ³ /µl	TBIL	0.4 0.1-0.6 MG/DL
LYM	0.95 - 10 ³ /µl	BUN	9 7-25 MG/DL
MON	1.27 10 ³ /µl	CR	9.8 8.6-11.8 MG/DL
GRA	28.89 + 10 ³ /µl	PHOS	4.4 2.9-6.6 MG/DL
LY%	3.1 %	CRE	0.8 0.3-1.4 MG/DL
MO%	4.1 %	GLU	123 * 80-118 MG/DL
GR%	92.9 + %	NA+	142 138-160 MMOL/L
RBC	7.87 10 ⁶ /µl	K+	5.2 3.7-5.8 MMOL/L
HGB	13.5 g/dl	TP	8.0 5.4-8.2 G/DL
HCT	40.99 %	GLOB	5.5 * 2.3-5.2 G/DL
MCV	58 - fl	OC	OK
MCH	19.1 - pg	HEM 2+	LIP 1+
MCHC	32.9 g/dl	ICT	0
RDWc	17.9 %		
PLT	70 - 10 ³ /µl		
PCT	0.08 %		
MPV	11.4 + fl		
PDWc	41.8 %		

Şekil 4.1.1. *E.canis* pozitif olan bir hastada hematolojik ve biokimyasal değerler.



Şekil 4.1.2. 4 yaşında erkek, melez bir köpekte *E.canis*'te keratitisi (a).



Şekil 4.1.3. 3 yaşında dişi ve melez bir köpekte *E.canis*'te mandibular lenf yumrusunda şişlik (b) ve abdomen bölgesinde gerginlik ve şişlik (c).



Şekil 4.1.4. 2 yaşında dişi ve melez bir köpekte *E.canis*'te kulak uçlarında keratinizasyon (d) ve pozitif CaniV-4 testi (e).

4. 2. Test Sonuçları

Anigen Hızlı CaniV-4 Test Kiti kullanılarak tek adımda Köpekte *Dirofilari* antijenini, Anaplazma Fagositofilum/Anaplazma Plati karşıtı antikorunu, Borrelia Burgdorferi karşıtı antikorunu ve Köpekte Ehrlichia karşıtı antikorunu tespit etmek için rastgele seçilen 225 adet köpekte yapılan çalışmada 40 adet seropozitif *E.canis* , 1 adet *E.canis* ve *Anaplazma fagositofilum* co-enfeksiyonu ve 185 adet seronegatif sonuç elde edilmiştir.

Tablo 4. 2. 1. Kan serumlarının serolojik olarak sayısal dağılımı

Serolojik Sonuç	Hayvan Sayısı
Seropozitif	40
Seronegatif	185
TOPLAM	225

Tablo 4. 2. 2. Seropozitif ve seronegatif hayvanların yaş grupları ve taşıdığı hastalıkların sayısal dağılımı

Yaş	n	<i>D.immitis</i>		<i>Lyme</i>		<i>E.canis</i>		<i>Anaplazma</i>	
		n+	n-	n+	n-	n+	n-	n+	n-
5 gün-1 yaş	75	0	75	0	75	8	67	0	75
1-5 yaş	112	0	112	0	112	19	93	1	111
5-10 yaş	31	0	31	0	31	10	21	0	31
10 + yaş	7	0	7	0	7	3	5	0	7
Toplam	225	0	225	0	225	40	185	1	224

Tablo 4. 2. 3. Seropozitif ve seronegatif hayvanların cinsiyeti

Cinsiyet	n	<i>E.canis</i> (+)	<i>E.canis</i> (-)	<i>A.phagocytophilum</i> (+)	<i>A.phagocytophilum</i>
Erkek	109	17	92	0	109
Dişi	116	23	93	1	115
Toplam	225	40	185	1	224

Tablo 4. 2. 4. Hayvan ırklarına göre seropozitif ve seronegatiflik

Hayvan ırkları	Seropozitif	Seronegatif
Doberman	0	1
Labrador	0	1
Terrier	2	7
Akita	0	1
French Bulldog	0	3
İngiliz Bulldog	0	1
Germen Sheperd	4	3
Melez	25	131
Golden Retwier	1	11
Malinois	0	1
Rotwailler	1	6
Pointer	1	1
Saint Bernard	1	1
Cocker Spaniel	0	1
Husky	1	1
Boxer	0	2
Pit Bull	3	0
Poodle	0	1
Dogo Argentino	1	4
Coccker	0	1
Kangal	0	6
Cavvalien King Charls	0	1
Toplam	40	185

4. 3. İstatiksel Değerlendirme

Ehrlichia canis antikoruna %17.7 ve *Anaplasma phogocytophilum* antikoruna %0.44 oranında rastlanmış, *Dirofilaria immitis* antijeni ve *Borrelia burgdorferi* antikoru ise saptanamamıştır.



5.TARTIŞMA

Dünyanın pek çok ülkesinde ve Türkiye’de araştırmacılar *D. immitis*, *B. burgdorferi*, *E. canis* ve *A.phogocytophilum* hastalıklarında ko-enfeksiyonu ve bu vektör aracılıklı zoonoz hastalıkların prevalansını belirlemek için farklı test kitleri kullanarak birçok serolojik ve moleküler araştırma yapmışlardır. Bazı araştırmacılar ise bölgesel ve mevsimsel şartlara göre farklı teknikler kullanarak bu hastalıkların prevalansını araştırmışlardır.

Sarı ve ark (255) yapmış oldukları araştırmada Iğdır yöresinde *D. İmmitis* %40, *E.canis* %1 ve *B.burgdorferi* %0, İçen H. ve ark. (152) yapmış oldukları araştırmada Diyarbakır il merkezin’de *D.immitis* %2.43, *E.canis* %4.87 ve *B.burgdorferi* %0 olarak belirtilmiştir.

Filarial nematodların dünyadaki yayılışı bölge, duyarlı vektör, çevresel faktör, uygulanan teknikler ile birlikte birçok faktöre bağlı değişiklik göstermektedir. *D.immitis*’in Amerika’da % 0.3-39.7 (123, 169, 290, 295), İspanya’da % 1.6 – 58.89 (16, 207, 219, 232), Hollanda’da % 9 (251), İtalya’da % 0.6 (253), Avusturya’da % 3,6-6,4 (195, 196), Avustralya’da % 1.1-15 (45, 77), Tayvan’da % 12.1-13.4 (107) ve Japonya’da (211, 283) % 46.8-62.8 oranında prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir. Türkiye, gerek iklimsel gerekse çevresel faktörler yönünden filaria türlerinin yayılışı için uygun bir ülke olarak gözükmesine rağmen filariaların yayılışı konusunda sınırlı bilgi bulunmaktadır. Türkiye’de şimdiye kadar filaria türlerinden yalnızca *D.immitis*, *D.reconditum* ve *D.repens*’in varlığı bildirilmiştir (21, 136). Bu konuda yapılan çalışmalarda genellikle nekropsi bakısı yapılmış daha seyrek olarak natif, 61 Modifiye Knott, antijen ELİSA yöntemleri ve nekropsi ile desteklenmiştir. *Dirofilaria immitis*’e Ankara’da % 0.6-9.3 (226, 331, 332, 333, 338,339), Afyonkarahisar’da %3.6 (174), Aydın’da %13.9 (309), Bursa’da % 0,2-2,98 (71, 78, 293, 325), Elazığ’da % 9.1 (29, 285), İstanbul’da %1.52 (222, 253), Hatay’da %26 (326), Kayseri’de % 12-9 (280, 330, 331), Kırklareli’nde %27.46 (333), Sivas’ta % 6 (21), Şanlıurfa’da %5.5-10.5 (281), Eskişehir’de %1.4-30 (174, 256), Van’da %17.8 (122), Samsun’da %0 (82), Aydın’da %12.3 (253), Kars ve Iğdır yöresinde %35.8 (287) Burdur’da %22 (2) oranında olduğunu bildirmişler.

Dirofilaria repens'in aynı cinse ait *D.immitis*'den daha az ve sınırlı bir yayılışa sahip olduğu ve İspanya'da % 0,3-86 (64, 261), İtalya'da % 0,8 (253) olarak belirtilirken oran verilmeksizin Fransa, Almanya, Seylan, Hindistan, İsrail, Mısır, Kanada, Brezilya, Arjantin ve Nijerya'dan da bildirilmiştir (13, 37, 267). Benzer biçimde Türkiye'de şimdiye kadar sadece Ankara (92) ve Elazığ'da (253) *D.repens* bildirmişler.

Bu çalışmada *Dirofilaria* tespit edilmediğinden cins tayini yapılamamıştır.

D.immitis'in bulaşma riskinin yaş faktörü ile ilgili olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmekle birlikte (107, 123, 207, 232, 260), bazı araştırmacılar (196, 250, 292) ise *D.immitis*'in bulaşmasında köpeğin yaşının etkili olmadığını, tüm yaş gruplarında hastalığın görülebileceğini bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar (207, 219, 230, 232, 260) ise yaşın artması ile orantılı olarak bulaşma oranının artış gösterdiğine, özellikle 3-7 yaş arasında daha yaygın (% 6,1- 53,8) olduğunu bildirmektedirler. Aranda ve ark. (16), 5 yaş üstü köpeklerde *D.immitis*'in % 73 yayılış gösterdiğini, Sears ve ark. (259), 1-3, 4-6, 7-9 ve 10-12 yaş gruplarındaki köpeklerde enfeksiyon prevalansını sırasıyla % 6, % 11, % 15, % 19 bildirerek yaş ile birlikte enfeksiyon oranlarının arttığını kaydetmişlerdir. Benzer şekilde Fan ve ark. (107), *D.immitis* enfeksiyonunu 6 yaş üstü köpeklerde (% 23,7), 1-3 (% 6,3) ve 3-6 (% 14,1) yaş arası köpeklere oranla daha yaygın bulmuşlardır. Bu çalışmada köpeklerin *D.immitis* enfeksiyonunda prevalansa rastlanmadığından yaş arası bir istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Köpeklerde *D.immitis* enfeksiyonunda, cinsiyetin etkisinin olmadığı kaydedilmekte (3, 16, 107, 123, 196, 197, 290) veya genel olarak bu parazite erkek köpeklerde dişilerden daha çok rastlandığı bildirilmektedir (207, 260). Bu farklılığın dişi köpeklerin durağan yapısına karşın erkek köpeklerin koruyucu, av veya spor amacıyla daha çok tercih edilmesi, erkek köpeklerin dolaşma eğilimlerinin fazlalığı sebebiyle, sivrisineklere maruz kalma risklerinin dişilere göre daha yüksek olmasından ileri gelebileceği kaydedilmektedir (207, 260). Bu çalışmada *D.immitis* enfeksiyonuna rastlanmadığından cinsiyet ayrımı yapılamamıştır.

Köpeklerde Lyme hastalığı *B. burgdorferi* spiroketinin *Ixodes* cinsi keneler tarafından bulaştırılan multisistemik zoonotik bir hastalıktır (159). Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da insanlarda en yaygın olarak görülen zoonoz hastalıklardandır

(98, 120, 183, 194, 240, 322). Köpeklerde *Lyme hastalığının* varlığı Almanya (39, 322) Hollanda (120, 150), Belçika (200), Fransa (84, 89, 103), İspanya (86), Slovakya (272), İsveç (99) ve İsviçre (268) gibi ülkelerde farklı test yöntemleri ile belirlenmiştir.

Köpeklerde *Lyme* hastalığı zoonotik olmasına rağmen, ülkemizde hastalığın varlığı ve prevalansı hakkında çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Türkiye’de köpekler üzerine ilk klinik olgu Gülanber ve ark. (132) tarafından İstanbul’da Saint Bernard cinsi bir köpekte rapor edilmiştir. Esendal ve ark (106) Ankara ilinde IFAT yöntemi ile yaptıkları araştırılma sonucunda 74 köpekte *Lyme* hastalığının seroprevalansının %78,4 olduğu tespit edilmiştir. Satır'ın (257) İstanbul ilinde 96 köpekte PCR ile yaptığı bir çalışmada köpeklerin hiçbirinde pozitiflik belirleyememiştir. Bhide ve ark. (44) Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen 400 köpekte Enzyme-Linked Protein A/G Assay testi kullanılarak yaptıkları çalışmada hastalığın 93 köpekte (%23,2) seropozitif olduğunu belirlemişlerdir. Güneş T. ve ark. (135) Sivas yöresinden toplanan 10.303 kenede *B.burgdorferi*'nin vektörü olan *Ixodes* cinsi kenelere rastlanmamıştır. Güner ve ark. (133) Trakya ve İstanbul'dan topladıkları kenelerden *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.afzelii* ve *B.garinii* izole edilmiştir; bu suşların dizi analizleri ile Avrupa suşlarıyla %97 oranında benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Uslu (307)'nun Aydın yöresinde yaptığı bir araştırmada seroprevalansın %40,8 olduğunu bildirmiştir.

Köpeklerde *Lyme* hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda hastalığın her iki cinsiyette de eşit oranda görülebildiği rapor edilmiştir (272). Bu çalışmada *Lyme* hastalığına rastlanmadığından cinsiyetin önemi belirlenememiştir.

Köpeklerde *Lyme* hastalığının oluşumunda yaş, cinsiyet ve kene ile temas gibi faktörlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (184, 272, 248). Straubinger ve ark (275) ve Appel ve ark (15) *Lyme* hastalığı yönünden seropozitif 38 köpeği yaş gruplarına göre değerlendirdiklerinde; pozitiflik oranının genç köpeklerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Lindenmayer ve ark (184) ve Rondeau ve ark (248), 2 yaşın üzerindeki köpeklerin hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Straubinger ve ark (275) ve Harter ve ark (139), *Lyme* hastalığına ait klinik bulguların genç köpek yavrularında (6 ile 12 haftalık) daha sık görüldüğünü belirlemişlerdir.

Köpeklerde *Lyme* hastalığının şüpheli tanısı klinik bulgulara, kan serumunda antikorların varlığına, endemik bir bölgede yaşanılmasına, kene ile temas edilmesine ve uygulanan antibiyotiklerden alınan yanıtı göre konulabilmektedir (263). Hastalıkta görülen klinik bulguların patognomonik olmaması, asemptomatik köpeklerin daha fazla oranda bulunması nedeniyle büyük sayıdaki köpek topluluklarının bulunduğu yerleşim alanlarında semptomatik ve asemptomatik köpeklerde *Lyme* hastalığının varlığının değerlendirilmesinde serolojik testler sıklıkla kullanılmıştır (150, 159, 216, 262, 263, 264). Köpeklerde *Lyme* hastalığının varlığına yönelik yapılan çalışmalarda ELISA'nın yalnız başına veya diğer tanısıl testlerle birlikte yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (80, 159, 263, 272). İnsanlarda *Lyme* hastalığının tanısında kullanılan ELISA testinin duyarlılığı ise %92-%100'lere kadar ulaşabilmektedir (11, 264). *Lyme* hastalığının klinik bulgularının patognomonik olmaması, asemptomatik olmasından dolayı hızlı test kitlerinin kullanımı ile hastalığın teşhisi kolaylaşabilir. Bu çalışmada *Lyme* hastalığına rastlanmamıştır.

Köpeklerde *E. Canis* enfeksiyonunun prevalansının belirlenmesi amacıyla değişik ülkelerde yapılmış birçok serolojik ve moleküler çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar araştırmacılara ve uygulanan testlere göre farklılık göstermektedir. *Ehrlichia canis* enfeksiyonlarında prevalansın Asya'da %18 ile %30 (28, 30), Afrika'da %3.1 ile %67.8 (85), Avrupa'da %2.2 ile %50 (26, 73, 238, 297); Amerika'da %15.4 ile %44.7 (117, 246) arasında olduğu bildirilmektedir. Baneth ve ark. (30) sağlıklı görülen köpeklerin seroprevalansları ile hasta köpeklerin seroprevalansları arasında önemli bir fark olmadığını bildirmektedirler. Türkiye'de *E. canis*'in prevalansı üzerine sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bölgesel alanda en kapsamlı araştırmayı Batmaz ve ark. (38)'nin gerçekleştirdikleri bir çalışmada Marmara, Ege, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde *E. canis*'in prevalansını %20.8 (223) olarak belirtmişler ve en yüksek prevalansa sahip illerin Adana (%65.3) ve İzmir (%40.6) olduğunu bildirmektedirler. Erdeğer ve ark. (105), Ankara, Aydın ve Muğla illerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada prevalansın %67.8'inin (223) *E. canis* yönünden pozitif bulunduğunu belirtmişlerdir. Karagenç ve ark (161) Manisa, Marmaris, Muğla ve Aydın gibi Ege Bölgesinin çeşitli yerlerinde Netsel PCR yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada, değişik yaş ve ırktaki 371 köpekten 154'ü (%41.5) *E. Canis* açısından seropozitif pozitif olduklarını bildirmişlerdir. Gülten

Emek Tuna'nın (298) Aydın ve İzmir illerinden sağladığı sağlıklı ve hasta toplam 224 köpeğin serum örneğinde İFAT ile *E. canis*'e karşı seropozitiflik %36.2 olarak belirtmiştir. Güneş ve ark.(134)'nın Sinop yöresinde *E.canis*'in prevalansını %18.28 olarak belirtmişler. İçen ve ark. 2011 yılında Diyarbakır'da hızlı ELİSA test kitleri (Snap 3Dx) ile yaptıkları bir çalışmada *E.canis* %4,8 (4/82) olarak bildirmişlerdir (152). Ural ve ark. (305)'nin Ege bölgesinde (Aydın, İzmir, Denizli, Manisa) hızlı ELİSA test kitleri (Snap 4Dx) ile 275 köpekte gerçekleştirdikleri bir çalışmada seropozitif prevalansı %27.5 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada, Lara Antalya Hayvan Hastanesine gelen 1500 köpekten rastgele seçilen 225 adet köpeğin kan örneğinde immunokromatografik assay (Anigen CaniV-4) yöntemi ile çalışan hızlı test kitleri ile yapılan taramada *E.canis*'in karşı seropozitiflik oranı %17,77 ve *A.Phagositophilum*'un seropozitifliği ise %0.44 oranında bulundu. Bu çalışma genelinde %17.77 *E.canis* ve %0.44 *A.Phagositophilum* seropozitiflik oranı ile Türkiye'deki köpeklerde yapılan çalışmaların farklılıkları *E. canis* ve *A. phagositophilum* pozitifliği üzerine etkili olduğu bildirilen coğrafi farklılık ve vektör kene popülasyonu ile yapılan mücadele şekllinden kaynaklandığı düşünülebilir (187).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma Lara Antalya Hayvan Hastanesine gelen 1500 köpekten rastgele seçilen 225 adet köpeğin kan öreğinde immunokromatografik assay (Anigen CaniV-4)yöntemi ile çalışan hızlı test kitleri ile yapılan taramada *E.canis*'in karşı seropozitiflik oranı %17,77 ve *A.Phagositofilum*'un seropozitifliği ise %0,44 oranında bulundu.

Çalışma sonuçlarına göre Antalya ilinde *E.canis*'in seroprovalansının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bu verilerin gelecekte Antalya ilinde ve ilçelerinde yapılacak olan çalışmalarda bir referans olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmaların yaz aylarında Antalya ili ve ilçelerinde göletlerin ve dere yataklarının bulunduğu yerlerde yapılması düşünülmektedir.

Çalışmadaki semptomlardan ve elde edilen co-enfeksiyonlarda özellikle *E.canis*'in; *Leishmania* ve *Sarcoptes* etkenleri ile birlikte seyredebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Acevedo RA, Ciencias L, Theis JH, Kraus JF, Longhurst WM** (1981): Combination of filtration and histochemical stain for detection and differentiation of *Dirofilaria immitis* and *Dipetalonema reconditum* in the dog. *Am J Vet Res.*, 42, 537-540.
2. **Adanır R, Sezer K, Köse O** (2013): The prevalence of *Dirofilaria immitis* 'in dogs with different breed, ages and sex. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **60**, 241-244.
3. **Adriano PF, Eder SDO, Elane GG, Antonio CRV, Reinalda ML, Jeannie NS** (2009): Detection of dog dilariasis in Marajo Island, Brazil by classical and molecular methods, *Parasitol Res.*, 10.1007,00436-009-1584-9
4. **Ağaoğlu Z, Akgül Y, Ceylan, Akkan H** (2000): Van yöresi köpeklerinde *Dirofilaria immitis*'in yaygınlığı. *YYÜ Vet Fak Derg.*, 11(2) 41-43.
5. **Ağaoğlu Z, Şahin A** (1992): Van'da *Dirofilaria immitis*. *YYÜ Vet Fak Derg.*, 3, 117-121.
6. **Akalın MA, Ertan S, Turgut N, Baslo P** (2001): Lyme hastalığı ve spinal astrositomun birlikte bulunduğu bir olgu. *Yeni Symposium.*, 39 (1) 45-48.
7. **Alberti A, Addis MF, Sparagano O, Zobba R, Chessa B, Cubeddu T, Parpaglia MLP, Ardu M, Pittau M** (2005): *Anaplasma phagocytophilum*, Sardinia, Italy. *Emerg Infect Dis.*, **11**, 1322–1323.
8. **Aldemir A, Demirci B, Kırpık MA, Alten B, Baysal A** (2009): Species composition and seasonal dynamics of mosquito larvae (Diptera: Culicidae) in Iğdır plain, Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, 15 (1), 103-110.
9. **Alekseev A** (1988): First detection of *Ehrlichia* infected ticks among the primary vectors of the tick-borne encephalitis and borreliosis in the Russian. *Bull Scand Soc Parasitol.*, 8(2), 1-8
10. **Alekseev AN, Dubinina HV, Van DP, Schouls LM** (2001): Identification of *Ehrlichia* and *Borrelia burgdorferi* species in Ixodes ticks in the Baltic regions of Russia. *J Clin Microbiol.*, **39**(6), 2237–42.
11. **Altındış M, Yılmaz S, Bilici D** (2002): Kuzey Kıbrıs bölgesinde *Borrelia burgdorferi* antikor sıklığının araştırılması. *Turkish J Infect.*, 16(2), 163-166.

12. **Anaplasmataceae** (2008) :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>. Erişim:
20/02/2016
13. **Anderson BE, Dawson JE., Jones DC, Wilson KH** (1991): *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol.*, **29**, 2838–2842.
14. **Anderson RC** (2000): *Nematode Parasites of Vertebrates*, 2.baskı,CABI Publishing,New York, s: 467-509.
15. **Appel MJ, Allan S, Jacobson RH, Lauderdale TL, Chang YF, Shin SJ, Thomford JW, Todhunder RJ, Summers BA** (1993): Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection, *J Infect Dis.*, **167 (3)**, 651–664.
16. **Aranda C, Panyella O, Eritja R, Castella J** (1998): Canine filariasis importance and transmission in the Baix Llobregat area, Barcelona (Spain). *Vet Parasitol.*, **77**, 267-275.
17. **Aranjo RT, Marcondes bCB, Bastos LC, Sartor DC** (2003): Canine dirofilariasis in the region of Coneıao Lagaon, Florianopolis, and in the military police kennel, San Jose, State of Catarina, Brazil. *Vet Parasitol.*, **113**, 239-242.
18. **Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay , İzgr M, Leloğlu N, Kahraman M., Ilgaz A, Diker S** (1997): *zel mikrobiyoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara, Seri No: 26. s: 272-274.
19. **Arda M** (2000): *Temel Mikrobiyoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara, Seri No:26. s: 272.
20. **Assarasakorn S, Kaewthamasorn M, Manachai NA** (2008): Retrospective study of clinical use of recombinant human erythropoietin for treatment in anemic dogs with canine monocytic ehrlichiosis from an animal hospital in Bangkok, Thailand. *Comp Clin Pathol.*, **17**, 237-243.
21. **Ataş AD, zelik S, Sayđı G** (1997): Sivas sokak köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden nemi. *Türkiye Parazitoloji Derg.*, **21(3)**, 305-309.

22. **Aydin L, Bakirci S** (2007): Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res.*, 2, 163–166.
23. **Aytuğ N** (2012): *Köpek ve Kedilerin İç Hastalıkları*, 2. baskı, Medipres Yayınevi, Malatya, s: 224-230, 611-615
24. **Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser G.P** (2005): Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.*, 18, 484-509
25. **Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, Tilden RL, Asanovich K, Dumler JS** (1996): Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA.*, 275., 199-205.
26. **Bacellar F, Dawson JE, Silveira CA, Filipe AR** (1995): Antibodies against Rickettsiaceae in dogs of Setúbal, Portugal, *Cent Eur J Public Health.*, 3(2), 100–102.
27. **Bakken JS, Dumler S** (2015): Human granulocytic anaplasmosis. *Infec Dis Clin North Am.*, 29(2), 341–355.
28. **Balıkçı E** (2005): *Dirofilariosisli* köpeklerin bazı klinik, hematolojik, biokimyasal ve elektrokardiogram bulguları. *F Ü Sağlık Bil Vet Dergisi.*, 19(1), 43-48.
29. **Balıkçı E, Sevgili M** (2005), Elazığ ve çevresindeki köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in seroprevalansı. *F Ü Sağlık Bil Dergisi.*, 19(2), 103-106.
30. **Baneth G, Waner T, Koplak A, Weinstein S, Keysary A** (1996): Survey of *Ehrlichia canis* Antibodies among Dogs in Israel. *Vet Rec.*, 138(11), 257–259.
31. **Baneth G** (2010): *Ehrlichia and Anaplasma Infections*. 35th World Small Animal Veterinary Association. 2010 Worl Small Animal Veterinary Association Congress. Cenevre-İsviçre.
32. **Banu B** (2000): A Ü T F. Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD. *Lyme Hastalığı Seminer*. www.infeksiyon.org Erişim:2 0.02.2016
33. **Baranton G** (1990): *Lyme Borreliosis*. *Comp Immunol Microbiol. Infect Dis.*, 13 (3) , 111-117.
34. **Baranton G, De Martino SJ** (2009): *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. *Curr. Probl Dermatol.*, 37, 1-17
35. **Barker IK, Lindsay R** (2000): *Lyme borreliosis* in Ontario: determining the risks. *CMAJ.*, 162(11), 1573-1574.

36. **Başbulut EA, Gözalan A, Sönmez C, Çöplü N, Körhasan B, Esen B, Akın L, Ertek M** (2012): Samsun Kırsalında *Borrelia burgdorferi* ve Kene Ensefaliti Virusu Seroprevalansının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bül.*, 46(2), 247-256.
37. **Barriga OO** (1982): *Dirofilariasis* In: Handbook Series in Zoonoses, Section C; Parasitic zoonoses, Vol.2 Ed, p: 93-110.
38. **Batmaz H, Nevo E, Waner T, Senturk S, Yılmaz Z, Harri S** (2001): Seroprevalence of *hla canis* antibodies among dogs in Turkey. *Vet Rec.*, 148, 665–666.
39. **Bauerfeind R, Kreis U, Weiss R, Wieler LH, Baljer G** (1998): Detection of *Borrelia burgdorferi* in urine specimens from dogs by a nested polymerase chain reaction. *Zentralbl Bakteriol.*, 287(4), 347–361.
40. **Beck G, Habicht GS, Benach JL** (1986): The role for interleukin-1 in the pathogenesis of *Lyme* disease., *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.*, 263(1-2), 133-136.
41. **Beden U, Hokelek M, Acici M, Umur S, Güngör İ, Sullu Y** (2007): A case of orbital dirofilariasis'in biyolojik tanısı. *Türkey Ophtal Plast econst Surg.*, 23(4), 329-331.
42. **Berkin S, Alçıgır G** (1986): 1973-1984 periyodunda incelen 523 köpeğin postmortem bulguları üzerine survey çalışma. *A Ü Vet Fak. Derg.*, 331, 153-164.
43. **Bexfield H, Villiers J, Hertage E** (2005): Immunemediated haemolytic anemia and thrombocytopenia associated with *Anaplasma phagocytophilum* in a dog. *J Small Anim Pract.*, 46, 543-48.
44. **Bhide M, Yılmaz Z, Golcu E, Torun S, Mikula I** (2008): Seroprevalance of anti *Borrelia burgdorferi* antibodies in dogs and horses in Turkey. *Ann Agric Environ Med.*, 15, 85-90.
45. **Bidgood A, Collins GH** (1996): The provalance of *Dirofilaria immitis* in dogs in Sidney. *Aust Vet J.*, 73, 103-104.
46. **Bila T** (2013): *Kedi-Köpek İç Hastalıkları*, 1. baskı, Nobel Tıp kitapevi, İstanbul, s: 238-240, 254-272, 516.

47. **Bişkin Z** (2010): Kayseri'nin Felahiye yöresinde *Dirofilaria immitis*'in vektör sivrisineklerde moleküler biyolojik tanısı. *Türkiye Parazitol Derg.*, 34 (3), 200-205.
48. **Boch J, Supperer R** (1983): " *Veterinarmedizinische Parasitologie* " 3. Aufl. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
49. **Botros BA, Elmolla MS, Salib AW, Calamaio CA, Dasch GA, Arthur RR** (1995): *Canine ehrlichiosis* in Egypt: seroepidemiological survey. *Onderstepoort J Vet Res.*, 62(1), 41-43.
50. **Bowman DD** (1999): Georgis' *Parasitology for Veterinarians*, 8nd Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. p: 206-210.
51. **Bölükbaş S.C** (2011): *Dirofilariosis'de Etiyoloji ve Epidemiyoloji*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kars, YM07, p: 115.
52. **Börkü MK, Azizoğlu D, Kurtdede A, Murat K** (1996): *Dirofilaria Immitis* ile doğal enfekte köpeklerde Thiacetarsamide Sodium uygulamaları. *A Üni Vet Fak Derg.*, 43, 247-256.
53. **Brayton KA, Knowles DP, Mc Guire TC, Palmer GH** (2001): Efficient use of a small genome to generate antigenic diversity in tick-borne ehrlichial pathogens. *Proceedings of the National Academy of Science USA.*, 98, 4130-4135.
54. **Breitschwerdt EB** (1999): Rickettsial Disease in Dogs. [Http://nbb.embory.edu/saint/RickettsialDisease.html](http://nbb.embory.edu/saint/RickettsialDisease.html). 281-294.
55. **Breitschwerdt EB** (2000): The Rickettsioses, *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat* WB Saunders, p: 400-408, Philadelphia.
56. **Buhles WC, Ruxsoll DL, Ristic M** (1974): Tropical canine panctopenia: clinical, haematologic and serologic response of dogs to *E. canis* infection, tetracycline therapy and challenge inoculation. *J of Infect Disease.*, 130, 358-367.
57. **Burgess EC** (1988): *Borreliosis (Lyme disease)*: Barlough JE (eds), *Manual of Small Animal Infectious Disease*, Churchill Livingstone, New York. p: 153-159.

58. **Bushmich SL** (1994): *Lyme borelliosis* in domestic animals, Journal of Spirocheatal and Tick-Borne Disease. www.jstd.org/journal/vollno1/v1n1_domestic.pdf.
59. **Byeon KH, Kim BJ, Kim SM, Yu HS, Jeong HJ, Ock MS** (2007): A serological survey of *Dirofilaria immitis* infection in pet dog of Busan, Korea, and effect of chemoprophylaxis. *Korean J Parasitol.*, 45, 27-32.
60. **Calvert CA, Losonsky JM, Brown J, Lewis RE** (1986): Comparisons of radiographic and electrocardiographic abnormalities in canine heartworm disease. *Vet Radiol.*, 27, 2-7.
61. **Calvert CA, Thomason JD** (2008): *Heartworm Disease*. In Manual of canine and feline cardiology. Eds.: Tilley L P, Smith Jr F W K, Oyama M A, Sleeper M M. Elsevier, p: 183-199.
62. **Cancrini G, Allende E, Favia G, Bornay F, Anton F, Simon F** (2000): Canine dirofilariosis in two cities of southeastern Spain. *Vet Parasitol.*, 92(1), 81-86.
63. **Cantoray R, Dik B, Gülbahçe S** (1990): Konya'da dört köpekte saptanan *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) olgusu. *Veterinarium.*, 1, 28-32.
64. **Carastro S M, Dugan S J, Paul AJ** (1992): Intraocular dirofilariasis in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet.*, 14, 209-212.
65. **Carlberg H, Naito S** (1991): Lyme borreliosis- a review and present situation in Japan, *J. Dermatol.*, 18 (3), 125-142.
66. **Carlisle CH, Atwell RB** (1984): A survey of heartworm in dog in Avustralia. *Aust Vet J.*, 61 (11), 356-360.
67. **Carrade D, Foley JE, Borjesson DL, Sykes JE** (2009): *Canine Granulocytic Anaplasmosis: A Review*. *J Vet Intern Med.*, 23(6), 1129-1141.
68. **Carreton E, Morchon R, Simon F, Juste MC, Mendez JC, Montoya-Alonso JA** (2014): Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in the assessment of the severity of canine dirofilariosis. *Vet Parasitol.*, 206 (1-2), 43-7.
69. **Castro MB, Machado RZ, Aquino LPCT, Alessi AC** (2004): Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Vet Parasitol.*, 119, 73-86.

70. **Cihan H, Temizel ME, Davoust B, Marie L-J, Casalı F, Parzy D, Aytuğ N** (2010): Silent Threat: Subclinical Canine Monocytic Ehrlichiosis in Stray Dogs in Turkey. *Uludağ Univ Vet Fac Derg.*, 29(2), 15-19.
71. **Civelek T, Yıldırım A, İça A** (2006): Bursa ili Gemlik yöresi köpeklerde kalp kurdu hastalığının prevalansı. *Vet Bil Derg.*, 22(1-2), 65-68.
72. **Cringoli G, Rinaldi L, Veneziano V, Capelli G** (2001): A prevalence survey and risk analysis of filariasis in dogs from the Mr. Vesuvius area of Southern Italy. *Vet Parasitol.*, 102, 242-243.
73. **Cocco R, Sanna G, Cillara MG, Tola S, Ximenes L, Pinnarparaglia ML, Masala G** (2003): Ehrlichiosis and Rickettsiosis in a Canine Population of Northern Sardinia. *Ann N Y Acad Sci.*, 990, 126-130.
74. **Codner EC, Farri-Smith LL** (1986): Characterization of the subclinical phase of Ehrlichiosis in dogs, *J Am Vet Med Assoc.*, 189(1), 47-50.
75. **Codner EC, Roberts RE, Ainsworth AG** (1985): Atypical findings in 16 cases of canine ehrlichiosis, *J Am Vet Med Assoc.*, 186, 166-169.
76. **Comstedt P, Bergström S, Olsen B, Garbmo U, Marjavaara L, Mejlom H, Barbour AG., Buniks j** (2006): Migratory passerine birds as reservoirs *Lyme borreliosis* in Europa. *Emerg Infect Dis.*, 12(7), 1087-1095.
77. **Copland MD, O'Callaghan MG, Hajdul PO, O'Donoghue PJ** (1992): The occurrence of *Dirofilaria immitis* in dogs in South Australia. *Aust Vet J.*, 69, 31-32.
78. **Coşkun ŞZ, Tınar R, Akyol ÇV, Aydın L, Demir C** (1992): Doğal enfekte köpeklerde *Dirofilaria immitis* mikrofillerine ivermektin'in etkisi. *Uludağ Univ Vet Fak Derg.*, 11, 121-128.
79. **Courtney CH** (1989): Detection and differentiation of microfilariae. *Calif Vet.*, 9-11.
80. **Craft JE, Grodzicki RL, Steere AC** (1984): Antibody response in *Lyme* disease: evaluation of diagnostic tests. *J Infec Dis.*, 149 (5), 789-795.
81. **Çakır N, Akandere Y, Hekim N, Kovancı E, Yazıcı H** (1990): Türkiye'de iki *Lyme* olgusu. *Klinik Geliş Derg.*, 4, 839.
82. **Çakıroğlu D, Meral Y** (2007): Samsun Bölgesinde Köpeklerde *Dirofilaria İmmitis* Enfestasyonu İnsidansı İncelenmesi. *JIVS.*, 2, 1-12.

83. **Dagnone AS, Morais HS, Vidotto MC, Jojima FS, Vidotto O** (2003): *Ehrlichiosis* in anemic, thrombocytopenic, or tick-infested dogs from a hospital population in South Brazil. *Vet Parasitol.*, 117(4), 285–290.
84. **Davoust B, Boni M** (1998): *Lyme disease* in dogs seroepidemiological survey in the south east of France, *Med Malinfeci.*, 28, 408–409.
85. **Davoust B, Bourry O, Gomez J, Lafay L, Casali F, Leroy E** (2006): Daniel Parzy Surveys on Seroprevalence of Canine Monocytic *Ehrlichiosis* among Dogs Living in the Ivory Coast and Gabon and Evaluation of a Quick Commercial Test Kit Dot-ELISA. *Ann N Y Acad Sci.*, 1078, 464–469.
86. **Delgado S, Cármenes P** (1995): Seroepidemiological survey for *Borrelia burgdorferi* (*Lyme disease*) in dogs from northwestern of Spain., *Eur J Epidemiol.*, 11 (3), 321–324.
87. **Deprem O, Mahzunlar H** (1994): Yeni bir zoonoz, *Lyme* hastalığı. *İst Üniv Vet Fak Derg.*, 20(2-3), 249-254.
88. **Diniz PP, de Morais HS, Bretschwerdt EB, Schawartz DS** (2008): Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Small Anim Pract.*, 22, 1136-1143.
89. **Doby D, Chevrier S, Couatannanach A** (1988): Tickborne *Borrelia burgdorferi* infection in dogs in western France. Systematic serological survey of 806 hunting dogs and 88 military dogs in 14 departamens. *Rec Med Vet.*, 164, 367–374.
90. **Dodurka TH, Bakirel U** (2002): Bir köpekte *Ehrlichiosis* olgusu. *İst Üniv Vet Fak Derg.*, 28 (1), 11-16.
91. **Doğanay A** (1983): Ankara köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden önemi. *A Ü Vet Fak Derg.*, 30, 550-561.
92. **Doğanay A, Şahal M** (1987): Türkiye’de Köpeklerdeki *Dirofilariasis* Sorunu Ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. *A Ü Vet Fak Derg.*, 34 (2), 277-287.
93. **Doğançlı L, Baylan O** (2002): *Lyme hastalığı (Lyme Borreliyozu)*. Editör(ler): Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, cilt 1, 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 701-712.

94. **Dumler JS, Trigianni ER, Bakken JS, Agüero-Rosenfeld ME, Wormser GP** (2000): Serum cytokine responses during acute human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Diagn Lab Immunol.*, 7(1), 6-8.
95. **Duran-Struuck R, Jost C, Hernandez AH** (2005): *Dirofilaria immitis* prevalence in a canine population in the Samana Peninsula (dominican Republic)-june 2001. *Vet Parasitol.*, 133, 323-327.
96. **Düzlü Ö, İnci A, Yıldırım A, Önder Z, Çiloğlu A** (2014): Köpeklerde kene kaynaklı bazı protozoon ve rickettsial enfeksiyonların Real Time PCR ile araştırılması ve saptanan izolatların moleküler karakterizasyonları. *A Üni Vet Fak Derg.*, 61, 275-282.
97. **Eberts MD, Diniz PPVD, Beall MJ, Stillman BA, Chandrashekar R, Breitschwerdt EB** (2011): Typical and atypical manifestations of *Anaplasma phagocytophilum* in dogs. *J Am Heart Assoc.*, 47(6), 86-84.
98. **Egenvall A, Bjöersdorff A, Lilliehöök I, Olsson Engvall E, Karlstam E, Artursson K, Hedhammar A, Gunnarsson A** (1998): Early manifestations of *granulocytic ehrlichiosis* in dogs inoculated experimentally with a Swedish *Ehrlichia* species isolate. *Vet Rec.*, 143(15), 412-417.
99. **Egenvall A, Lilliehöök I, Bjöersdorff A, Engvall EO, Karlstam E, Artursson K, Heldtander M, Gunnarsson A** (2000): Detection of granulocytic *Ehrlichia* species DNA by PCR in persistently infected dogs. *Vet Rec.*, 146(7), 186-190.
100. **Elfassy OJ, Goodman FW, Levy SA, Carter LL** (2001): Efficacy of an amitrazimpregnated collar in preventing transmission of *Borrelia burgdorferi* by adult *Ixodes scapularis* to dogs, *J Am Vet Med Assoc.*, 219 (2), 185-189.
101. **Eugster AK, Angulo AB** (1985) : *Lyme disease*, Soutwest vet. 37: 22-25.
102. **Euzeby J** (1981): *Diagnostic Expérimental des Helminthoses Animales*, Vol:1, Boulevard de Grenelle, Paris, p: 277-312.
103. **Euzeby J, Raffi A** (1988): Démonstration of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs: epidemiological survey in the central Pyrenees region, *Rev Med Vet.*, 139, 589-593.
104. **Euzeby JP** (1989): *Borrelia burgdorferi* et la maladie de *Lyme* chez les animaux. *Revue Generale. Rev Med Vet.*, 140 (5), 371-388.

105. **Erdeğer J, Sancak A, Ataseven L** (2003) Köpeklerde Ehrlichia canis'in indirekt Fluoresan Antikor (IFA) Testi ve Dot-ELISA ile Saptanması, *Turk J Vet Anim Sci.*, 27, 767–773.
106. **Esental ÖM, İzgür M, Arda M, Akay Ö, Keskin O** (1996): *Köpeklerde Borrelia burgdorferi antikorlarının floresan antikor tekniği ile saptanması*. I.Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, İstanbul. p: 128–129.
107. **Fan CK, Su KE, Lin YH, Liao CW, Du WY, Chiou HY** (2001): Seroepidemiologic survey of *Dirofilaria immitis* infection among domestic dogs in Taipei City and mountain aboriginal districts. *Vet Parasitol.*, 102, 113-120.
108. **Faria JLM, Munhoz TD, Joao CF, Vargas-Hernandez G, Andre MR, Pereira AB, Machado RZ, Tinucci-Costa ME** (2010): *Ehrlichia canis* (Jaboticabal strain) induces the expression of TNF- α in leukocytes and splenocytes of experimentally infected dogs. *Rev Bras Parasitol Vet.*, 20(1), 71-74.
109. **Ferasin L, Knight D** (2005): *Filarial Infections*. In: Arthropod-borne Infectious Diseases of Dog and Cat. Eds.: Shaw S E, Day M J. Manson Publishing, p: 51-61.
110. **Frank JR, Nutter FB, Kyles AE, Atkins CE, Sellon RK** (1997): Systemic arterial dirofilariasis in five dogs. *J Vet Intern Med.*, 11(3), 189-94.
111. **Franze'n P, Aspan A, Egenvall A, Gunnarsson A, Aberg L, Pringle J** (1999): Acute clinical, hematologic, serologic, and polymerase chain reaction findings in horses experimentally infected with a European strain of *Anaplasma phagocytophilum*. *J Small Anim Pract.*, 19, 232–239.
112. **Franze'n P, Berg AL, Aspan A** (2007): Death of a horse infected experimentally with *Anaplasma phagocytophilum*. *Vet Rec.*, 160, 122–125.
113. **Fırat İ, Gülçubuk A, Çetinkaya H** (2005): İstanbul'da üç köpekte *Dirofilaria İmmitis* olgusu. *İ Ü Vet Fak. Derg.*, 31 (1), 187-193.
114. **Friedman AD, Daniel GK, Qureshi WA** (1997): Sistemik Ehrlichiosis presenting as progressive hepatosplenomegaly. Erişim: [<http://www.sma.org.htm>]. Erişim tarihi: 18.02.2016

115. **Genchi C, Rinaldi L, Cringoli G** (2007): *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections. Editör(ler): L. Rinaldi, V. Musella, C. Genchi, G. Cringoli. *Mappe Parassitologiche* 8, 1st Edition, Veterinary Parasitology and Parasitic and Animal Health Faculty of Veterinary Medicine, 80137, Naples, Italy, p:19-38.
116. **Genchi C, Rinaldi L, Cringoli G** (2007): *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections. Editör(ler): C. Genchi, L. Venco, M. Genchi. *Mappe Parassitologiche* 8, 1st Edition, Veterinary Parasitology and Parasitic and Animal Health Faculty of Veterinary Medicine, Italy, 80137, Naples, Italy, p: 137-144.
117. **George L. Murphya, S.A. Ewingb, Lisa C. Whitwortha, J. Carl Foxb, A. Alan Kocanb** (1998): A molecular and serologic survey of Ehrlichia canis, E. chaffeensis, and E. ewingii in dogs and ticks from Oklahoma. *Vet Parasitol.*, 79, 325–339.
118. **Gern L** (2005): The biology of the I. ricinus tick, *Ther Umsch.*, 62 (11), 707–712.
119. **Goodman JL, Jurkovich P, Kramber JM, Johnson RC** (1991): Molecular detection persistent *Borrelia burgdorferi* in the urine of patients with active Lyme disease. *Infect Immun.*, 59 (1), 269-278.
120. **Goossens HA, Bogaard AE, Nohlmans MK** (2000): Reduced specificity of combined IgM and IgG enzyme immunoassay testing for lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 19 (5), 400–402.
121. **Goossens HAT, Van Den Bogaard AE, Nohlmans MKE** (2001): Dogs as sentinels for human *Lyme borreliosis* in The Netherlands. *J Clin Mic.*, 39 (3), 844-848
122. **Göz Y, Koltay İS, Altuğ N, Demirkazık M, Yüksek N, Ağaoğlu Z** (2007): Van Yöresi Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in Seroprevalansı. *Y Y Ü Vet Fak Derg.*, 18 (2), 5-8.
123. **Graham JM** (1974): Canine filariasis in northeastern Kansas. *J Parasitol.*, 60, 322-326.
124. **Greene EC** (1990): *Infectious Diseases of The Dog and Cat*, 1st Edition, WB Saunders Comp., Philadelphia, p: 404–414.

125. **Greene CE, Burgdorfer W, Cavagnolo R, Philip RN, Peakock MG** (1985): Rocky mountain spotted fever and its differentiation from canine ehrlichiosis, *J Am Vet Med Assoc.*, 186, 465–472.
126. **Greene RT** (1990): *Lyme borreliosis* In: Infections Diseases of the Dog and cats. Greene RT(ed.). WB Saunders Comp, Philadepia., p:508–514.
127. **Greene RT** (1991): Canine *Lyme borreliosis*, *Vet Clin N Am Small*, 21 (1), 51–64.
128. **Greig B, Armstrong PJ** (2006): *Canine granulocytotropic anaplasmosis* (A. phagocytophilum infection). In: *Infectious diseases of dog and cat.*, 219-224.
129. **Grieve RB, Lok JB, Glickman LT** (1983): Epidemiology of *canine heartworm* infection. *Epidemiol Rev.*, 5, 220-246.
130. **Giudice E, Giannetto C, Giancesella M** (2010): Effect of desmopressin on immune-mediated haemorrhagic disorders due to canine monocytic *ehrlichiosis*: a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther.*, 33(6), 610-4.
131. **Gutierrez Y** (1984): Diagnostic features of zoonotic filariae in tissue sections. *Human Pathology.*, 15 (6), 514-525.
132. **Gülanber GE, Gülanber A, Albayrak R, Gülanber GN, Polat E** (2007): *Lyme Disease* (Borreliosis) in Saint Bernard Dog: First Clinical Case in Turkey. *Türk J Vet Anim Sci.*, 31 (5), 367-369.
133. **Güner ES, Hashimot N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T**, (2003): First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J Med Microbiol.*, 52, 807-813.
134. **Güneş T, Poyraz Ö, Babacan A** (2012): Sinop yöresinde, klinik olarak sağlıklı görülen köpeklerde *Ehrlichia canis* ve *Rickettsia conorii*'nin seroepidemiyolojik araştırılması. *Cumhuriyet Tıp Derg.*, 34, 17-22.
135. **Güneş T, Poyraz Ö, Kaya S, Gençer L, Alim A** (2005): Sivas Yöresinde *Borrelia Burgdorferi* Vektörlerinin ve *Lyme* Seropozitifliğinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bült.*, 39, 503-505.
136. **Güralp N** (1981): *Helmintoloji*, 2. Baskı, Ankara Üniv Vet Fak Yayınları, Ankara, s:505-515.
137. **Gürler AT** (2011): *Dirofilariosis'de Tedavi ve Koruma*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kars, YM07-06, s:133-135.

138. **Hanincova K, Kurtenbach K, Diuk-Wasser M, Brei B, Fish D** (2006): Epidemic spread of *Lyme borelliosis*, Northeastern United States. *Emerg Infect Dis.*, 12(4), 604-611.
139. **Härter L, Straubinger RK, Summers BA, Erb HN, Appel MJ** (1999): Up-regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA in dogs experimentally infected with *Borrelia burgdorferi*, *Vet Immunol Immunopathol.*, 67 (3), 271–284.
140. **Harrus S, Bark H, Waner T** (1997): *Canine Monocytic Ehrlichiosis*: An Update, *Compend, Contin Educ Pract Vet.*, 19, 431–441.
141. **Harrus S, Waner T, Aizenberg I, Jongegejan F, Cornelissen AWCA** (1999) : Recent advances in determining the pathogenesis of *Canine Monocytic Ehrlichiosis*, *J Clin Microbiol.*, 37, 2745–2749.
142. **Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T** (2003): *Lyme borreliosis*. *Lancet Infect Dis.*, 3(8), 489-500.
143. **Herron MJ, Nelson CM, Larson J, Snapp KR, Kansas GS, Goodman JL** (2000): Intracellular parasitism by the human *granulocytic ehrlichiosis* bacterium through the P-selectin ligand, PSGL-1. *Science.*, 288(5471), 1653– 1656.
144. **Hibler SC, Hoskins JD, Grene CE** (1986): Rickettsial Infections in Dogs. Part II. *Ehrlichiosis* & Infectious Cyclic Thrombocytopenia. *Compend. Contin. Educ Pract Vet.*, 8, 106–113.
145. **Hise AG, Ferguson IG, Pearlman E** (2004): The role endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in filarial disease, *Cell Microbiol.*, 6(2), 97-104
146. **Hoch H, Strickland K** (2008): Canine and Feline Dirofilaria: Life Cycle, Pathophysiology, and Diagnosis. *Compend Contin Educ Vet.*, 30(3), 133-140.
147. **Hodzic E, Fish D, Maretzki CM** (1998): Acquisition and transmission of the agent of *human granulocytic ehrlichiosis* by *Ixodes scapularis* ticks. *J Clin Microbiol.*, 36, 3574–3578.
148. **Hossain D, Agüero-Rosenfeld ME, Horowitz HW, Wu JM, Hsieh TC, Sachdeva N, Peterson SJ, Dumler JS, Wormser GP** (1999): Clinical and laboratory evolution of a culture-confirmed case of human granulocytic ehrlichiosis. *Conn Med.*, 63(5), 265-70.

149. **Holland CJ, Ristic M, Cole AI, Johnson P, Baker G, Goetz T** (1985): Experimental transmission, and characterization of causative agent of Potomac horse fever. *Science.*, 227(4686), 522-4.
150. **Hovius JW, Hovius KE, Oei A, Houwers DJ, Van Dam AP** (2000): Antibodies against specific proteins of and immobilizing activity against three strains of *Borrelia burgdorferi* sensu lato can be found in symptomatic but not in infected asymptomatic dogs. *J Clin Microbiol.*, 38 (7), 2611–2621.
151. **Hubalek Z, Halouzka J** (1997): Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic group in Europa, a review. *Eur J Epidemiol.*, 13, 951-957.
152. **İçen H, Sekin S, Şimşek A, Kochan A, Çelik OY, Atlas MG** (2011): *Prevalence of Dirofilaria immitis, Ehrlichia canis, Borrelia burgdorferi Infection in Dogs from Diyarbakir in Turkey*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Paraziter Hastalıklar Sempozyumu, Kars, PP015, 337.
153. **İnci A, Düzlü Ö** (2009): Vektör ve Vektörle Bulaşan Hastalıklar. *Erciyes Ü Vet Fak Derg.*, 6(1), 53-56.
154. **Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y, Ojima M, Yagata Y, Suganuma Y** (1978): Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jpn J Vet Sci.*, 40, 525-537.
155. **İşeri L, Durmaz B** (2000): *Borrelia* ve *Lyme* Hastalığı. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 7 (3), 286-292.
156. **Jackson RF** (1989): History of heartworm disease. *Calif Vet.*, Special Edition, 6-7.
157. **Johnson EM, Ewing SA., Barker RW, Fox JC, Crow DW, Kocan KM** (1998): Experimental transmission of *Ehrlichia canis* (Rickettsiales: Ehrlichieae) by *Dermacentor variabilis* (Acari: Ixodidae). *Vet Parasitol.*, 74(2-4), 277–288.
158. **John E Madigan** (1990): *Lyme Borreliosis (Borrelia burgdorferi)*. Ed: Bradford PS, Large Animal Internal Medicine The C V Mosby Company, Toronto, p: 1118– 1119.

159. **Joppert AM, Hagiwara MK, Yoshinari NH** (2001): *Borrelia burgdorferi* antibodies in dogs from cotia county, Sao Paulo state, Brazil, *Rev Inst Med Trop.*, 43 (5).
160. **Junttila J, Peltomaa M, Soini H, Marjamaki M, Viljanen MK** (1999): Prevalance of *Borrelia burgdorferi* in *Ixoides ricinus* ticks in urban recreational areas of Helsinki. *J Clin Microbiol.*, 37(5), 1361-1365.
161. **Karagenc T, Hoşgör M, Bilgiç Hb, Paşa S, Kırılı G, Eren H** (2005) *Ege Bölgesinde Köpeklerde E. canis, A. phagocytophila ve A. platys' in Prevalansının Nested PCR ile Tespiti*. 14. Ulusal Parazitoloji Kongresi, İzmir.
162. **Katavolos P, Armstrong PM, Dawson JE** (1998): Duration of tick attachment required for transmission of *granulocytic ehrlichiosis*. *J Infect Dis.*, 177, 1422–1425.
163. **Kersten W** (1959): Zum vorkommen der herzfilarie (*Dirofilaria immitis*) beim hund in deutschland. *Dtsch. Tierartztl. Wochenscher.*, 66: 217-219.
164. **Keskin O, İzgür M** (1999): Lyme hastalığı, *Etlik Vet Mikrob Derg.*, 10(1), 79-91.
165. **Kılıç H** (2008): Trakya bölgesi kırsal alanlarında kene ısırığı öyküsü olan kişilerde *Erlhiyoz* seropozitifliği. *TC Trakya Üniv Tıp Fak Mikrobiyoloji ve Klin Mik Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*.
166. **Kirtz G, Meli M, Leidinger E, Ludwing P, Thum D, Czettel B, Kolbl S, Lutz H** (2005): *Anaplasma phagocytophlium* infection in a dog: identifying the causative agent using PC. *J Small Anim Pract.*, 46, 300-303.
167. **Kitoh K, Mikami C, Kitagawa H, Sasaki Y** (2001): Hemodynamic alterations in dogs with shock induced by intravenous injection of heartworm extract. *J Vet Med Sci.*, 63, 179-182.
168. **Kitoh KA, Oka A, Kitagawa H, Unno T, Komori S, Sasaki Y** (2001): Relaxing and contracting activities of heartworm extract on isolated canine abdominal aorta. *J Parasitol.*, 87, 522-526.
169. **Kocan AA, Laubach HE** (1976). *Dirofilaria immitis* and *Dipetalonema reconditum* infections in Oklahoma dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 168, 419-420.
170. **Kohn B, Galke D, Beelitz P** (2008): Clinical features of canine granulocytic ehrlichiosis in 18 naturally infected dogs. *J Vet Intern Med.*, 22, 1289–1295.

171. **Kommenou AA, Mylonakis ME, Kouti V, Tendoma L, Leontides L, Skountzou E, Dessiris A, Koutinas AF, Ofri R** (2007): Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*E. canis*): a retrospective study of 90 cases. *Vet Ophthalmol.*, 10(3),137–142.
172. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, And Winn WC** (1997): *Lyme disease. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, J.B. Lippincott Company. Philadelphia., p: 964–971.
173. **Kornblatt AN, Urband PH, Stere AC** (1985): Arthritis caused by *Borrelia burgdorferi* in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 186 (9), 960–964.
174. **Kozan E, Sevimli KF, Birdane MF** (2007): Afyonkarahisar ve Eskişehir İl'lerindeki sokak köpeklerinde *Dirofilaria sp.*'nin yayılışı. *A Ü Vet Fak Derg.*, 54, 117-119.
175. **Kozan E** (2011): *Dirofilariosis'de Klinik ve Patogenez, İnsan Sağlığı Açısından Önemi*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kars, YM07-02, s: 117-121.
176. **Köksal İ, Saltoğlu N, Bingül T, Öztürk H** (1990): Bir Lyme hastalığı olgusu. *Ankem Der.*, 4,284.
177. **Köse K** (2005): Erzincan yöresindeki köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in prevalansı üzerine araştırmalar. YYÜ Sağlık Bil. Enst. Yüksek Lisans Tezi. Van.
178. **Kuehn NF, Gaunt SD** (1985): Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. *J Am Vet Med Assoc.*, 186(4), 355–358.
179. **Lai TH, Kamagai Y, Hayakawa Y** (2009): The *Anaplasma phagocytophilum* PleC histidine kinase and PleD diguanylate cyclase two-component system and role of cyclic Di-GMP in host cell infection. *Journal of Bacteriology.*, 191, 693–700.
180. **Larsson LG, Aspan A, Bergstrom K** (2006): Persistence of *Anaplasma phagocytophilum* in naturally infected Swedish cattle. *Svensk Veterinartidning.*, 58(8-9), 13–19.
181. **Lebech AM** (2002): Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification, *APMIS Suppl.*, 105, 1–40.

182. **Levine ND** (1980): *Nematode Parasites of Domestic Animals and of Man*, 2nd edition, Burgess Publishing Company, Minneapolis, Minnesota., p:357.
183. **Levy SA, Duray PH** (1988): Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*, *J Vet Intern Med.*, 2, 138–144.
184. **Lindenmayer J, Marshall D, Onderdonk AB** (1991): Dogs as sentinels for Lyme disease in Massachusetts, *Am J Public Health.*, 81 (11), 1448–1455.
185. **Lissman BA, Bossler EM, Camay H** (1984): Spirochete-associated arthritis (Lyme disease) in a do. *J Am Vet Med Assoc.*, 185, 219–220.
186. **Littman MP** (2003): Canine borreliosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 33(4), 827– 862.
187. **Macieira DB, Messick JB, Cerqueira AMF, Freire IM, Linhares GF, Almeida NK, Almosny NR** (2005): Prevalence of *Ehrlichia canis* infection in thrombocytopenic dogs from Rio de Janeiro, Brazil. *Vet Clin Pathol.*, 34(1), 44-48.
188. **MacLeod J** (1962): *Ticks and disease in domestic stocks in Great Britain*. Symposium of the Zoological Society, London, p:6, 29–50.
189. **Madigan JE and Gribble D** (1987): Equine ehrlichiosis in northern California: 49 cases (1968- 1981). *J Am Vet Med Assoc.*, 190, 445-8.
190. **Madigan JE, Pusterla N, Johnson E, Chae JS, Pusterla JB** (2000): DeRock E et al. Transmission of *Ehrlichia risticii*, the agent of Potomac horse fever, using naturally infected aquatic insects and helminth vectors: preliminary report. *Equine Vet J.*, 32, 275-9.
191. **Magnarelli LA** (1980): Serologic diagnosis of Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci.*, 539, 154-161.
192. **Magnarelli LA, Anderson JF, Schreier AB** (1987): Clinical and serologic studies of canine borreliosis, *J Am Vet Med Assoc.*, 191(9), 1089–1094.
193. **Magri J, Johnson MT, Herring TA, Grenballt JF** (2002): Lyme Disease knowledge, beliefs, and practices of New Hampshire care physicians. *J Am Board Fam Pract.*, 15(4), 277-284.
194. **Malloy DC, Nauman RK, Paxton H** (1990): Detection of *Borrelia burgdorferi* Using the Polymerase Chain Reaction, *J Clin Microbiol.*, 28(6), 1089–1093.

195. **Marks CA, Blommfield TE** (1998): *Canine heartworm (Dirofilaria immitis)* detected in red foxes (*Vulpes vulpes*) in urban Melbourne. *Vet Parasitol.*, 78(2), 147-154.
196. **Martin TE, Collins GH** (1985): Prevalence of *Dirofilaria immitis* and *Dipetalonema reconditum* in greyhounds. *Aust Vet J.*, 62(5), 159-163.
197. **Masahiko K, Hidenobu H, Hiroshi I, Hiroshi Y** (1999): Detection of *Dirofilaria immitis* infection in dogs in the laboratory animal research center of Toyoma Medical and Pharmaceunetical University. *J Exper Anim tech.*, 34, 27-32.
198. **Masuzawa T** (2004): Terrestrial Distribution of the Lyme Borreliosis Agent *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato in East Asia. *Jpn J Infect Dis.*, 57(6), 229–235.
199. **McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L** (2008): Heratworm Disease in Animals and Humans. *Adv Parasitol.*, 66, 193- 285.
200. **McKenna P, Clement J, Van Dijck D, Lauwerys M, Carey D, Van den Bogaard T, Bigaignon G** (1995): Canine *Lyme* disease in Belgium, *Vet Rec.*, 136 (10), 244–247.
201. **Meinkoth JH, Hoover JP, Cowell RL, Tyler RD, Link J** (1989): Ehrlichiosis in a dog with seizures and non regenerative anemia. *J Am Vet Med Assoc.*, 195(12), 1754– 1755.
202. **Meral Y, Bakirel U** (2007): Bir Köpekte Kalp Kurdu Hastalığının(*Dirofilaria İmmitis*) Ekokardiografik Teşhisi. *JIVS.*, 3,1-10.
203. **Merdivenci A** (1970): Bir köpekte *Dirofilaria repens* (Railliet et Henry, 1911) olgusu ve insan dirofilariyozuna bir bakış. *Pendik Vet Araş Enst Derg.*, 1, 121-129.
204. **Merdivenci A, İçli N** (1970): İnsanda *Dirofilaria repens* (Railliet et Henry,1911) infeksiyonu vakası. İstanbul Üniv. Tıp Fak. Mec., 33: 463-470. n dirofilaryozuna toplu bir bakıs. *Pendik Vet Araş Enst Derg.*, 3, 121-129.
205. **Milanez de Campos JR, Valente Barbas CS, Brito Filomeno LT, Fernandez A., Minamoto H, Valente Barbas Filho J, Biscegli Jatene F** (1997): Human pulmonary dirofilariasis: Analysis of 24 cases from Sao Paulo, Brazil. *Chest.*, 112(3), 729-733.

206. **Miyoshi T, Tsubouchi H, Iwasaki A, Shiraishi T, Nabeshima K, Shirakusa T** (2006): *Human pulmonary dirofilariasis: A case report and review of the recent Japanese literature. Respirology.*, 11(3), 343-347.
207. **Montoya JA, Morales M, Ferrer O, Molina JM, Corbera JA** (1998): The prevalence of *Dirofilaria immitis* in Gran Canaria, Canary Islands, Spain (1994-1996). *Vet Parasitol.*, 75(2-3), 221-226.
208. **Morchon R, Carreton E, Gonzalez MJ, Mellado HI** (2012): Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and Their Vectors in Europe-New Distribution Trends. *Front Physiol.*, 3,196.
209. **Mylonakis ME, Day MJ, Siarkou V, Vernau W, Koutinas AF** (2010): Absence of myelofibrosis in dogs with *Ehrlichia canis*-induced myelosuppression. *J Comp Pathol.*, 142(4), 328- 331.
210. **Mylonakis ME, Borjesson DL, Leontides L, Siarkou VI, Theodorou K, Koutinas AF** (2011): Cytologic patterns of lymphadenopathy in canine monocytic ehrlichiosis. *Vet Clin Pathol.*, 40(1), 78-83.
211. **Nogami S, Sato T** (1997): Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in cats in Saitama, Japan. *J Vet Med Sci.*, 59, 869-871.
212. **Narine K, Brennan B, Gilfillan I, Hodge A** (1999): Pulmonary presentation of *Dirofilaria immitis* (canine heartworm) in man. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 16(4) ,475-477.
213. **Need J, Escamilla J** (1991): *Lyme* disease in South America. *J Infect Dis.*, 163(3), 681-682.
214. **Neer TM, Breitschwerdt EB, Greene RT, Lappin MR** (2002): Consensus statement on *ehrlichial* diseases of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *J Vet Intern Med.*, 16(3), 309-315.
215. **Neer TM, Harrus S** (2006): *Canine monocytotropic ehrlichiosis and neorickettsiosis (E. canis, E. chaffeensis, E. ruminantium, N. sennetsu, and N. risticii infections)*. Ed(s): Greene CE, *Infectious diseases of the dog and cat*, 3rd Edition, Saunders Elsevier, St Louis, p:203-216.
216. **Nilsson I, Van Rosen IA** (1996): Serum antibodies against *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and the 41-kiloDalton flagellin in patients

- from a Lyme borreliosis endemic area: analysis by EIA and immunoblot, *APMIS.*, 104 (12), 907–914.
217. **Ogden NH, Bown K, Horrocks BK, Woldehiwet Z, Bennett M** (1998): *Granulocytic Ehrlichia* infection in ixodid ticks and mammals in woodlands and uplands of the UK. *Med Vet Entomol.*, 12(4), 423–429.
218. **Olsen B, Jaenson TG, Bergström S** (1995): Prevalance of *Borelia burgdorferi* sensu lato-infected ticks on migrating birds. *Appl Environ Microbiol.*, 61(8), 3082-3087.
219. **Ortega-Mora LM, Gomez-Bautista M, Rojo-Vazquez FA, Rodenas A, Guerrero J** (1991): A survey of the prevalence of canine filariasis in Spain. *Prev Vet Med.*, 11, 63-68.
220. **Oytun HŞ** (1961): ‘‘Genel Parazitoloji ve Helmintoloji’’. 3. Baskı. Ege Matbaası, Ankara.
221. **Öge H, Öge S, Yıldırım A** (2003): Prevalance and distrubution of *Dirofilaria immitis* in domestic dogs from Ankara and vicinity in Turkey. *Deut Tierarztl Woch.*, 110, 69-72.
222. **Öncel T, Vural G** (2003): Seroprevalance of *Dirofilaria immitis* in stray dogs in İstanbul and İzmir. *Turk J Vet Anim Sci.*, 29, 785-789.
223. **Özata F** (2012): ‘‘*Ehrlichia canis* ve *Anaplasma phagocytophilum* ile infekte köpeklerde trombosit indeksleri; platelekrit, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği’’ adlı yüksek lisans tez çalışması., s:1-98.
224. **Özbakkaloğlu B** (1990): *Lyme* hastalığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 20 (3-4), 288-298.
225. **Pachner AR, Steere AC** (1985): The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology.*, 35(1), 47-53.
226. **Pamukçu AM, Ertürk E** (1962): 1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklara toplu bir bakış. *A Ü Vet Fak Derg.*, 8, 323-346.
227. **Palmer GH, Brown WC, Rurangirwa FR** (2000): Antigenic variation in the persistence and transmission of the ehrlichia *Anaplasma marginale*. *Microbes Infect.*, 2(2), 167-76.

228. **Pamukçu AM, Ertürk E** (1961): 1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklara toplu bir bakış. *A Ü Vet Fak Derg.*, 8, 323-346.
229. **Panday RS, M Lieuw A Joe RG, Moll KF, Oemrawsingh I** (1981): Dirofilaria in dogs of Surinam. *Vet Q.*, 3 (1), 25-30.
230. **Pappas LG, Lunzman AT** (1985): Canine heartworm in the domestic and wild canids of Southeastern Nebraska. *J Parasitol.*, 71(6), 828-830.
231. **Pattarakosol C, Sukwatana P, Tongvichit N, et al** (1991): Radiographic and electrocardiographic diagnosis of canine heartworm disease. *Thai J Vet Med.*, 21, 217-229.
232. **Perez-Sanchez R, Gomez-Bautista M, Grandes AE** (1989): Canine filariasis in Salamanca (northwest Spain). *Ann Trop Med Parasitol.*, 83(2), 143-150.
233. **Peribanez MA, Lucientes J, Arce S, Morales M, Castillo JA, Gracia MJ** (2001): Histochemical differentiation of *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* and *Acanthocheilonema dracunculoides* microfilariae by staining with a commercial kit, Leucognost-SP®. *Vet Parasitol.*, 102(1-2), 173-175.
234. **Price JE, Sayer PD** (1983): *Canine ehrlichiosis*. Kirk RW (Ed): Current Veterinary Therapy VIII. WB Saunders Co, Philadelphia., 1197–1202.
235. **Poitout FM, Shinozaki JK, Stockwell PJ, Holland CJ, Shukla SK** (2005): Genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* infecting dogs in western Washington State. *J Clin Microbiol.*, 43(2), 796–801.
236. **Popov VL, Han VC, Chen SM, Dumler JS, Feng HM, Andreadis TG, Tesh RB, Walker DH** (1998): Ultrastructural differentiation of the genogroups in the genus *Ehrlichia*. *J Med Microbiol.*, 47(3), 235–251.
237. **Popov VL, Korenberg EI, Nefedova VV, Han VC, Wen JW, kovalevskii YV, Gorelova NB, Walker DH** (2007): Ultrastructural evidence of the *ehrlichial* developmental cycle in naturally infected *Ixodes persulcatus* ticks in the course of coinfection with *Rickettsia*, *Borrelia*, and a flavivirus. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 7(4), 699–716.
238. **Pusterla N, Madigan JE, Chae JS, DeRock E, Johnson E, Pusterla JB** (2000): Helminthic transmission and isolation of *Ehrlichia risticii*, the

- causative agent of Potomac horse fever, by using trematode stages from freshwater stream snails. *J Clin Microbiol.*, 38(3), 1293-1297.
239. **Quinn PJ, Donnelly WJC, Carter ME, Markey BKJ, Togerson PR, Breathnach RMS** (1997): *Microbial and Parasitic Diseases of the Dog and Cat*. London, p:267-271.
 240. **Rand MS** (1996): *Infectious Disease of Cats and Dogs*. University of Arizona, Erişim: [Http://Microvet.arizona.edu...s/MIC443/notes/rand/cat_dog.htm](http://Microvet.arizona.edu...s/MIC443/notes/rand/cat_dog.htm). p: 20-21. 06/02/2016
 241. **Rawlings CA** (1982): Clinical laboratory evaluations of seven heartworm infected beagles: During disease development and following treatment. *Cornell Vet.*, 72(1), 49-56.
 242. **Rikihisa Y, Ewing SA, Fox JC, Siregar AG, Pasaribu FH, Malole MB** (1992): Analyses of *Ehrlichia canis* and a *Canine Granulotic Ehrlichia* Infection, *J Clin Microbiol.*, 30(1), 143–148.
 243. **Rikihisa Y** (2003): Mechanisms to create a safe haven by members of the family Anaplasmataceae. *Ann N Y Acad Sci.*, 990, 548-55.
 244. **Rikihisa Y, Perry BD** (1985): Causative ehrlichial organisms in Potomac horse fever. *Infect Immun.*, 49(3), 513–517.
 245. **Ristic M, Huxsoll DL, Weisiger RM, Hildebrandt PK, Nyindo MB** (1972): Serological diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescenc. *Infect Immun.*, 6(3), 226–231.
 246. **Rodriguez-Vivas RI, Albornoz RE, Bolio GM** (2005): *Ehrlichia canis* in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors, *Vet Parasitol.*, 127(1), 75–79.
 247. **Rommel M, Eckert J, Kutzer E, Körtling W, Schnider T** (2000): *Veterinarmedizinische Parasitologie*. 5. Auflage. Berlin: Blackwell WissenschaftsVerlag, p: 609-622.
 248. **Rondeau MP, Walton RM., Bissett S, Drobatz KJ, Washabau RJ** (2005): Suppurative, nonseptic polyarthropathy in dogs, *J Vet Intern Med.*, 19(5), 654–662.

249. **Rosa A, Ribicich M, Betti A, Kistermann JC, Cardillo N, Basso N, Hallu R** (2002): Prevalance of canin dirofilariosis in the City of Buenos Aires and its outskirts (Argentina). *Vet Parasitol.*, 109(3-4), 261-264.
250. **Rowley J** (1981): The prevalance of heartworm infection in three countries in North Carolina. *Canine Practice.*, 8(2), 46-48
251. **Saleh FC, Kirkpatrick CE, Haseth OD, Lok JB** (1988): Occurence of some blood and intestinal parasites in dogs in Curaçao, Netherlands Atrilles. *Trop Geogr Med.*, 40(4), 318-321.
252. **Salinas-Meléndez JA, Tamez-González R, Welsh-Lozano O, Barrera-Saldaña HA** (1995): Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in human skin biopsies and dog synovial fluid by the polymerase chain reaction. *Rev Latinoam Microbiol.*, 37 (1), 7–10.
253. **Sarali H** (2009): Köpeklerdeki *Dirofilaria* Türlerinde *wolbachia*'nın Belirlenmesi. Adnan Menderes Üniv Sağ Bil Ens Parazitoloji Anabilimdalı Yüksek Lisans Tezi. s:2-91.
254. **Sargın G** (2007): Van Kedilerinde Lyme Hastalığının Seroprevalansı Üzerine Araştırmalar. *Y Y Sağ Bil Ens.* Yüksek Lisans Tezi.
255. **Sarı B, Taşçı TG, Kılıç Y** (2013): Seroprevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis* and *Borrelia burgdorferi* in Dogs in Iğdır Province, Turkey. *Kafkas Üni Vet Fak Derg.*, 19 (5), 735-739.
256. **Sarnıç H, Alkan M** (1986): Köpeklerde dirofilariosis olguları ve insan sağlığı yönünden önemi. *T Parazitol Derg.*, 1-2: 169-174.
257. **Satır E** (2006): Köpeklerde *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonunun PCR ile araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *İ Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*, İstanbul.
258. **Sato Y, Konishi T, Hashimoto Y, Takahashi H, Nakaya K, Fukunaga M, Nakao M** (1997): Rapid diagnosis of Lyme Disease: Flagellin gene-based nested polymerase chain reaction for identification of causative *Borrelia* species. *Int J Infect Dis.*, 2, 64-73.
259. **Sears BW, McCallister GL, Heidman JC** (1980): *Dirofilaria immitis* in West Colorado. *J Parasitol.*, 66(6), 1070.
260. **Selby LA, Corwin RM, Hayes HM** (1980): Risk factors associated with canine heartworm infection. *J Am Vet Med Assoc.*, 176(1), 33-35.

261. **Shapiro ED, Gerber MA** (2000): Lyme disease. *Clin Infect Dis*, 31(2), 533-542.
262. **Sheets JT, Rossi CA, Kearney BJ, Moore GE** (2000): Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Borrelia burgdorferi* exposure in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 216 (9), 1418–1422.
263. **Skotarczak B, Wodecka B** (2005): Identification of *Borrelia burgdorferi* genospecies inducing Lyme disease in dogs from Western Poland. *Acta Vet Hung.*, 53 (1), 13–21.
264. **Skotarczak B, Wodecka B, Rymaszewka A, Sawczuk M, Maciejewska A, Adamska M, Hermanowska-Szpakowicz T, Swierzbinska R** (2005): Prevalance of DNA and antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in dogs suspected of borreliosis. *Ann Agric Environ Med.*, 12 (2), 199–205.
265. **Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, Holman MS, Persing DH, Steere AC** (2002): Clinical characteristics and treatment outcomes of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med.*, 136(6), 421-428.
266. **Song KH, Lee SE, Hayasaki M, Shiramizu K, Kim DH, Cho KW** (2003): Seroprevalance of canine dirofilariosis in South Korea. *Vet Parasitol.*, 114(3), 231-236.
267. **Soulsby E JL** (1982): *Helmint, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*. 7. Edition, The English Language Book Society and Bailhere Tindall, London, p:309.
268. **Speck S, Reiner B, Wittenbrink MM** (2001): Isolation of *Borrelia afzelii* from a dog, *Vet Rec.*, 149 (1), 19–20.
269. **Stanek G, Strle F** (2003): Lyme borreliosis. *Lancet*, 362(9396), 1639-1647.
270. **Steere AC** (1989): Lyme disease, *N Engl J Med.*, 321(9), 586–596.
271. **Steere, AC** (2001): Lyme disease. *N Engl J Med.*, 345(2), 115-125.
272. **Stefancíková A, Skardová I, Pet'ko B, Janovská D, Cyprichová V** (1996): IgG antibodies to *Borrelia* in dogs in the area of Kosice, *Vet Med. (Praha)*, 41 (3), 83–86.
273. **Straubinger RK** (2000): Lyme borreliosis In Dogs, International Veterinary Information service., A 0109.0400.

274. **Strle F** (2004): *Human granulocytic ehrlichiosis* in Europe. *Int J Med Microbiol.*, 293 Suppl 37, 27–35.
275. **Straubinger RK, Dharma Rao T, Davidson E, Summers BA, Jacobson RH, Frey AB** (2001): Protection against tick-transmitted Lyme disease in dogs vaccinated with a multiantigenic vaccine. *Vaccine.*, 20 (1–2), 181–193.
276. **Stuen S, Olsson Engvall E, Artursson K** (1988): Persistence of *Ehrlichia phagocytophila* infection in lambs in relation to clinical parameters and antibody responses. *Vet Rec.*, 143, 553–555.
277. **Stuen S, Handeland K, Frammarsvik T, Bergström K** (2001): Experimental *Ehrlichia phagocytophila* infection in red deer (*Cervus elaphus*). *Vet Rec.*, 149, 390–392.
278. **Şahal M, Doğanay A, İmren HY** (1986): Untersuchungen auf die wirksamkeit der preparate citarin-LR und Aricyle gegen mikroflarien und adulte würmer von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* bei naturilich infizierten hunden. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 33(3).
279. **Şahal M, Özlem M, Tanyel B, Öcal N, Sel T** (1997): Köpeklerdeki *Dirofilariosis* olgularında kan, idrar ve abdominal sıvıda biyokimyasal değişiklikler. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 44, 267-276.
280. **Şahin İ, Gödekmerdan A, Ekinci N, Özcan M, Şen İ** (1993): Kayseri yöresi köpeklerinde *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) ve diğer parazitlerin yayılışı. 1. *Dirofilaria* cinsi filariaların yaygınlığı ve sağlık önemi. *T Parazitol Derg.*, 17, 77- 82.
281. **Şahin, Sevgili M, Çamkerten İ** (2004): Şanlıurfa Yöresi Köpeklerinde *Dirofilaria sp.*'nin Yayılışı. *T Parazitol Derg.*, 28(3), 140-142.
282. **Şen E** (2006): Lyme hastalığının epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyal Cem Derg.*, 36(1), 55-66.
283. **Tada Y, Ohta T, Soohara S, Suziki Y** (1991): Helmint infections of dogs in Shina, Japan with referense to occuli infection of *Dirofilaria immitis*. *J Vet Med Sci.*, 53(2) 359-360.
284. **Taşan E** (1977): Elazığ ve yöresindeki köpeklerde filariaların yayılışı. *Fırat üniv Sağ Bil Enst.*, Doktora tezi.

285. **Taşan E** (1984): Elazığ'ın kırsal yöre köpeklerinde helmintlerin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi. *Doğa Bil Derg.*, 8(2), 159-167.
286. **Taşçı TG** (2011): *Dirofilariosis'in Türkiye'deki Durumu*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kars, YM07-05 , s: 128-133.
287. **Taşçı TG, Kılıç Y** (2012): Kars ve Iğdır Civarındaki Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in Prevalansı ve Potansiyel Vektör Sivrisinek Türleri Üzerine Araştırmalar. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.*, 18, A 29-A 34.
288. **Taylor SM, Scott-Moncrieff JCR** (2014): *Clinical manifestations of and diagnostic tests for joint disorders*. Ed(s): Nelson RW, Couto CG. Small Animal Internal Medicine , 5th Edition, Elsevier, St. Louis , Missouri, p: 1103-1125.
289. **Tekeli E, Bayar B** (1999–2000): *Lyme Hastalığı* , AÜTF Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
290. **Theis JH, Stevens F, Law M** (2001): Distribution, prevalence, and relative risk of filariasis in dogs from the state of Washington (1997-1999). *J Am Anim Hosp Assoc.*, 37(4), 339-347.
291. **Theis JH** (2005): Public health aspects of dirofilariosisin the United States. *Vet Parasitol.*, 133(2-3), 157- 180.
292. **Thraser JP, Gould KG, Lynch MJ, Harris CC** (1968): Filarial infections of dogs in Atlanta, Georgia. *J Am Vet Med Assoc.*, 153(8), 1059-1063.
293. **Tınar R, Coşkun ŞZ, Doğan H, Demir S, Akyol ÇV, Aydın L** (1989): Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı. *T Parazitol Derg.*, 13, 113-120.
294. **Tilley PL, Smith KW** (2008): *The 5-Minute Veterinary Consult Canine and Feline (Veteriner Hekimlikte 5 Dakikada Konsültasyon)*. Çeviren: Yeşildere T, Deprem O. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s: 596-597, 686-687.
295. **Todaro WS, Morris CD, Heacock NA** (1977): *Dirofilaria immitis* and its potential mosquito vectors in Central New York State. *Am J Vet Res.*, 38(8), 1197-1200.
296. **Troy G** (2003): Canine *Lyme disease* still raises debate on definitive diagnosis. Erişim:<http://veterinarynews.dvm360.com/canine-lyme-disease-still-raises-debate-definitive-diagnosis>. 20/03/2016

297. **Tsachev I, Kontos V, Zarkov I, Krastev** (2006): Survey of antibodies reactive with *Ehrlichia canis* among dogs in South Bulgaria. *Rev Med Vet.*, 157 (10), 481-485.
298. **Tuna GM** (2008): Trombositopenili Köpeklerde *Ehrlichia canis* ve *Babesia canis* Enfeksiyonlarının Prevalansı. *Adnan Menderes Üni Sağ Bil Enst İç Has ABD.*, VİH-0001.
299. **Uilenberg G, Hinaidy HK, Perie NM, Feenstra T** (1988): *Borrelia* infections of ruminants in the Europe. *Vet Q.*, 10(1), 63-67.
300. **Ulutaş B, Bayramlı G, Karagenç T** (2007): First Case of *Anaplasma (Ehrlichia) platys* Infection in a Dog in Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.*, 31(4), 279-282.
301. **Unat EK, Vural S, Özkaya İ** (1969): Türkiye'de ikinci *dirofilariasis conjunctivae* vak'ası. *Yeni Tıp Alemi Derg.*, 18, 3.
302. **Unver A, Ohashi N, Tajima T, Stich R, Grover D, Rikihisa Y** (2001): Transcriptional analysis of p30 major outer membrane multigene family of *Ehrlichia canis* in dogs, ticks, and cell at different temperatures. *Infect Immun.*, 69(10), 6172-6178.
303. **Unver A, Rikihisa Y, Borku K, Ozkanlar Y, Hanedan B** (2005): Molecular detection and characterization of *Ehrlichia canis* from dogs in Turkey. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.*, 118(7-8), 300-304.
304. **Unver A, Huang H, Rikihisa Y** (2006): Cytokine gene expression by peripheral blood leukocytes in dogs experimentally infected with a new virulent strain of *E. canis*. *Ann N Y Acad Sci.*, 1078, 482-486.
305. **Ural K, Ulutaş B, Atasoy A, Gültekin M** (2010): Aydın bölgesinde ki köpeklerde Drofilaria, Borellia, Ehrilcia ve Anaplasma enfeksiyonlarının birlikte görülebilme sıklığının araştırılması. *ADÜ Bilimsel Araştırma Projesi VTF-10004*.
306. **Ural K, Gültekin M, Balıkçı C** (2015): Paraziter Hastalıkların Teşhisinde Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.- Intern Med.-Special Topics*, 1,1, 54-61.
307. **Uslu O** (2008): Köpeklerde lyme hastalığının araştırılması. *Adnan Menderes Üni Sağ Bil En İç Has ABD VİH-YL-2008-0002*.

308. **Voyvoda H., Sekin S., Karaca M** (1996): Therapeutic Efficacy of Doramectin and Levamisol in *Dirofilaris immitis* Infected Dogs and Changes of Some Parameters. *YYÜ Vet Fak Derg.*, 7(1-2), 26-34.
309. **Voyvoda H., Paşa S** (2004): Aydın'ın bazı ilçe ve köyleri ile İzmir'in Selçuk ilçesindeki köpeklerde Leishmaniosis ve Dirofilariasis'in prevalansı. *Turk J Vet Anim Sci.*, 28, 1105-1111.
310. <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2096&aid=743>. Erişim: 20/02/2016
311. <http://www.wormsandgermsblog.com/2010/03/articles/animals/dogs/heartworm-in-people/>. Erişim: 20/02/2016
312. **Walker AR, Alberdi MP, Urquhart KA, Rose H** (2001): Risk factors in habitats of the tick *Ixodes ricinus* influencing human exposure to *Ehrlichia phagocytophila* bacteria. *Med Vet Entomol.*, 15(1), 40–49.
313. **Waner T, Harrus S** (2000): *Anemia of inflammatory disease*. Ed(s): Feldman BG, Zinkl JG, Jain NC. Schalm's Veterinary Hematology, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, p: 205-209.
314. **Waner T, Harrus S, Weiss DJ, Bark H, Keysary A** (1995): Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 48(1-2), 177–182.
315. **Waner T, Harrus S, Bark H, Bogin E, Avidar Y, Keysary A** (1997): Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs, *Vet Parasitol.*, 69(3-4), 307–317.
316. **Waner T** (2008): Hematological changes in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *Israel J Vet Med.*, 63, 1-8.
317. **Waner T, Harrus S, Jongejan F, Bark H, Keysary A, Cornelissen AW** (2001): Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis*. *Vet Parasitol.*, 95(1), 1–15.
318. **Ware WA** (2007): *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*, 1st Edition, Manson Publishing Ltd., London, UK, p: 351-371, 2007a.
319. **Watts KJ, Courteny CH, Reddy GR** (1999): Development of a PCR- and probe-based test for the sensitive and specific detection of the dog heartworm,

- Dirofilaria immitis* , in its mosquito intermediate host. *Mol Cell Probes.*, 13(6), 425- 430.
320. **Wen B, Rikihisa Y, Mott JM, Greene R, Kim HY, Zhi N, Couto GC, Unver A, Bartsch R** (1997): Comparison of nested PZR with immunofluorescent-antibody assay for detection of *Ehrlichia canis* infection in dogs treated with doxycycline. *J Clin Microbiol.*, 35(7),1852-1855.
321. **Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A, Enzler T, Pusterle N, Kuhnert P, Egli G, Bernasconi M, Lienhard R, Luts H, Leutenegger CM** (2000): Swiss army survey in Switzerland to determine the prevalence of Francisella tularensis, members of the *Ehrlichia phagocytophila* gene group, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 19(6), 427-432.
322. **Wieler LH, Szattelberger C, Weiss R, Bauerfeind R, Kutzer P, Failing K, Baljer G** (1999): Serum antibodies against particular antigens of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and their potential in the diagnosis of canine Lyme borreliosis, *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.*, 112 12), 465–471.
323. **Wolf E** (1976): Zur chemoprophylaxe der filariose: Experimentelle Untersuchungen an der Litomosoides carini Infektion der Mastomys natalensis. *Vet Med Diss.*, Giessen.
324. **Wu CC, Fan PC** (2003): Prevalance of canine dirofilariasis in Taiwan. *J Helminthol.*, 77(1), 83-88.
325. **Yalçın E, Şenlik B, Yılmaz Z, Alasonyalılar A, Akyol V** (2007) :Bursa'daki köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in prevalansı. *JTVS.*, 13(2), 23-27.
326. **Yaman M, Güzel M, Koltaş İS, Demirkazık M, Aktaş H** (2009): Prevalence of *Dirofilaria immitis* in dogs from Hatay province, Turkey. *J Helminthol.*, 83(3), 255-260.
327. **Yarsan E** (2015): *Kedi ve Köpek Hekimliği*, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, s: 202-205.
328. **Yemişen M, Mete B, Balkan İİ** (2011): Lyme hastalığı. *J Exp Clin Med.*, 29, 169-174.
329. **Yıldırım A** (1998) Ankara ve çevresindeki köpeklerde flarial etkenlerin prevalansı, Doktora Tezi, *A Ü Sağ Bil Enst*, Ankara.

330. **Yıldırım A** (2011): *Dirofilariosis'de Teşhis Yöntemleri ve Moleküler Biyoloji*. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Kars, YM07-03, s: 121-125.
331. **Yıldırım A, İça A, Atalay Ö, Düzlü Ö, İnci A** (2007): Prevalence and epidemiological aspects of *Dirofilaria immitis* in dogs from Kayseri Province. *Turkey Res Vet Sci.*, 82(3), 358-363.
332. **Yıldırım A, İnci A, Düzlü Ö, Bişkin Z, İça A, Şahin İ** (2011): *Aedes vexans* and *Culex pipiens* as the potential vectors of *Dirofilaria immitis* in Central Turkey. *Vet Parasitol.*, 178 (1-2), 143-147.
333. **Yıldız , Duru SY, Yağcı BB, Öcal N, Gazyağcı AN** (2008): The prevalence of *Dirofilaria immitis* in dog in Kırıkkale. *Türkiye Parazitol Derg.*, 32(3), 225-228.
334. **Yin Z, Braun J, Neure L, Wu P, Eggens U, Krause A, Kamradt T, Sieper J** (1997): T cell cytokine pattern in the joints of patients with *Lyme* arthritis and its regulation by cytokines and anticytokines. *Arthritis Rheum.*, 40(1), 69-79.
335. **Yuncu G, Türk F** (2012): Akciğer Paraziter Hastalıkları: Dirofilaryazis. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics.*, 5(1), 184-90.
336. **Yücel A, Çalışır B** (1997): *Lyme hastalığı ve vektörleri*. Editör(ler): Özcel MA, Daldal N. Parazitolojide Artropod Hastalıkları ve Vektörleri, Ege Üni Basımevi, İzmir, 435–457.
337. **Zajac MA, Conboy AG** (2009): . *Veterinary Clinical Parasitology (Veteriner Klinik Parazitoloji)*. Çeviren: Yıldız K, 7.Baskı, Medipres Matbaacılık Yayıncılık, Malatya, s: 218.
338. **Zeybek H** (1989): Ankara yöresi köpeklerinde *Dirofilaria immitis* olguları. *Etlik Vet Mikrobiol Derg.*, 6(5), 1-9.
339. **Zeybek H, Tatar N, Tokay A** (1992): Ankara yöresi kırsal alan köpeklerinde görülen parazitler ve bunların yayılışı. *Etlik Vet Mikrobiol Derg.*, 7(2), 17-26.
340. **Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı** (2011): T.C. Sağlık Bakanlığı Temel sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara. *ISBN.*, s: 141.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Sefer KÜÇÜKER
Doğum Yeri-Yılı : Siverek/Şanlıurfa-1965
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : Almanca
Uyruğu : T.C.
Telefon No : 0533.4260803
Elektronik Posta : antalyaveteriner@mynet.com
İletişim Adresi : Çağlayan Mah. 2056. Sok. No:29
Muratpaşa/Antalya



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi-1993

Yüksek Lisans:-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyimi)

1. Diyarbakırda Serbest Veteriner Hekim 1993-1994
2. Antalyada Antalya Veteriner Kliniğinde 1994-2005
3. Antalyada Antalya Hayvan Hastanesinde 2005-2012
4. Antalyada Lara Antalya Hayvan Hastanesi 2012-

Üyesi Olduğum Mesleki Kuruluşlar:

1. Küçük Hayvan Veteriner Hekimler Derneği (KHVHD)
2. Klinisyen Veteriner Hekimler Derneği (KLİVET)