

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**LEİSHMANİOZİSLİ KÖPEKLERDE KLİNİK, HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE LİPİD PROFİLİNİN
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doğın DALKILINÇ

Danışman

Prof. Dr. Ramazan DURGUT

HATAY-2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**LEİSHMANİOZİSLİ KÖPEKLERDE KLİNİK, HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE LİPİD PROFİLİNİN
BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Doğan DALKILINÇ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 14.01.2011 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Ramazan DURGUT

Üye: Doç. Dr. Nuri ALTUĞ

Üye: Doç. Dr. Murat GÜZEL

Bu tez, Enstitümüz İç Hastalıkları (Vet) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

14.01.2011

Prof. Dr. Oğuz YENİDÜNYA

Enstitü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca beni yönlendiren, her zaman için yardımlarını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Ramazan DURGUT' a, tez çalışmalarında ve düzeltmelerinde katkıları olan ve her zaman yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Murat GÜZEL' e, tez çalışmam sırasında biyokimyasal analizlerin yapılmasında katkıları olan hocam Yrd. Doç. Dr. Tünay KONTAŐ AŐKAR' a, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan tüm hocalarıma ve son olarak da yüksek lisans eğitimim süresince benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	2
2.2. Patogenez ve Patoloji	2
2.3. Klinik Bulgular	3
2.4. Tanı	5
2.5. Tedavi ve Koruma	6
2.6. Plazma Lipidleri ve Lipoproteinleri	9
2.6.1. Trigliseridler	9
2.6.2. Kolesterol	9
2.6.3. Lipoproteinler	10
2.6.3.1. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)	10
2.6.3.2. Düşük dansiteli Lipoprotein (LDL)	10
2.6.3.3. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)	10
3.GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1. Gereç	12
3.1.1. Hayvan Materyali	12
3.2. Yöntem	12
3.2.1. CanL'in Serolojik Tanısı	12
3.2.2. Klinik Muayeneler	12
3.2.3. Hematolojik Muayeneler	13
3.2.4. Serum biyokimyasal parametreler	13
3.2.5. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi	13
3.2.6. Trigliserid Ölçüm Yöntemi	13
3.2.7. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) Ölçüm Yöntemi	13
3.2.8. İstatistiksel Analizler	14
4.BULGULAR	15
4.1. Klinik Bulgular	15
4.2. Hematoloji Bulguları	17
4.3. Biyokimyasal Bulguları	17
4.4. Serum Lipid Profili	18
5.TARTIŞMA	19
6.SONUÇ	22
7.KAYNAKLAR	23
ÖZGEÇMİŞ	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1. 10. numaralı köpeğin klinik görünümü.....	16

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 4.1. Leishmaniozisli köpekleri yaş, ırk, cinsiyet, IFAT sonuçları ve klinik semptomlar	15
Çizelge: 4.2. Leishmaniozisli ve sağlık köpeklerde hematolojik bulgular.....	17
Çizelge: 4.3. Leishmaniozisli ve sağlık köpeklerde serum biyokimyasal Parametreler.....	18
Çizelge: 4.4. Leishmaniozisli ve sağlık köpeklerde serum lipid profili.....	18

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz.
ALT	: Alanin Aminotransferaz.
AST	: Aspartat Aminotransferaz.
BUN	: Kan, Üre, Nitrojen
CanL	: Canine Leishmaniozis.
CanVL	: Canine Viseral Leishmaniozis.
CK	: Kreatin Kinaz
CoA	: Koenzim A
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik asit
ELISA	: Enzyme Linked İmmnosorbent Assay
FITC	: Floresan İzotiyosiyanat
Hb	: Hemoglobin.
HCT	: Hematokrit.
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HVL	: Human Visceral Leishmaniosis (insan leishmanozis).
IFAT	: İmmunofloresan Antikor Testi.
IU	: İnternasyonal Unite.
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein).
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (ortalama alyuvar hemoglobin derişimi).
MCV	: Mean Corpuscular Volume (ortalama alyuvar hacmi)
PRC	: Polimeraz Chain Reaction.
RBC	: Red Blood Cell (alyuvar).
RES	: Retiküloendotelial Sistem.
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (çok düşük yoğunluklu lipoprotein).
WBC	: White Blood Cell (akyuvar).

ÖZET

Leishmaniozisli Köpeklerde Klinik, Hematolojik, Biyokimyasal Parametreler ve Lipid Profilinin Belirlenmesi

Bu çalışmada serolojik olarak leishmaniozis tespit edilen köpeklerde klinik, hematolojik ve biyokimyasal enzim aktivitesi (AST, ALT, LDH, CK, CK-MB) ile lipid profili (trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL kolesterol) değişimlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Mevcut çalışmada her iki cinsiyetten, yaşları 1-8 arasında değişen ve 8-60 kg ağırlıklarında 20 köpek (16 erkek ve 4 dişi) oluşturdu. Hayvanlar 10 leishmanialı ve 10 sağlıklı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm köpeklerde hastalığın klinik hikayesi, fiziksel muayeneler (davranış, rektal ısının ölçümü, deri ve mukozaların muayenesi, lenf yumrularının ve abdomenin palpasyonu) yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı. Tam kandan elde edilen serum örnekleri kuru tüplere alındı. Köpek serumlarından anti-leishmania antikorlarını belirlemek için indirekt immunofloresan antikor testi (IFAT) standart prosedürler kullanılarak yapıldı. IFAT local *Leishmania infantum* stoklarından (*Leishmania infantum* zymodeme MON-1 promastigot) promastigotlar kullanılarak gerçekleştirildi. 37°C'de 30 dakika süreyle inkubasyonu takiben, hazırlanan preperatlar yıkandı, FITC'le işaretlenmiş anti-köpek IgG konjugatları (Sigma, A9042) PBS ile 1:200 dilue edildi. Preperatlar kapatılarak floresan mikroskopta muayene edildi. 1:128 titre verenler pozitif olarak kabul edildi. Serum trigliserit, kolesterol ve fraksiyonları ile apolipoproteinlerin miktarları mevcut ticari kitler kullanılarak (Roche Diagnostic, Turkey) enzimatik metotlara göre ölçüldü.

Köpeklerde CanL'nin birden fazla klinik bulguları gözlemlendi. Bu köpeklerde kilo kaybı, alopesi, deride ülserler, hiperkeratozis, eksofoliyatif dermatitis, ayak tırnaklarında uzama, mukoz membranlarda solgunluk, lenf yumrularında genişleme, iştahsızlık ve burun kanaması gibi canine leishmaniozisin tipik bulguları gözlemlendi. Kontrol grubundaki köpeklerde klinik bulgulara rastlanmadı ve serolojik olarak negatif olarak belirlendi. Leishmanialı grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, eritrosit sayıları, hemoglobulin ve hematokrit düzeylerinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma vardı. Kan serum total protein ($p<0,05$) ve globulin ($p<0,01$) düzeyleri belirgin olarak yükselmiş, ancak albumin düzeyi azalmıştı ($p<0,01$). Kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak belirgin bir artış, bununla birlikte HDL-kolesterol düzeyinde belirgin bir azalma gözlemlendi ($P<0,01$).

Bu çalışmanın sonucu olarak, düşük hematokrit ve hemoglobulin düzeyleri leishmaniozisin yüksek oranda enfeksiyonla sonuçlanabilmektedir. Kan parametreleri ile klinik bulguların şiddeti arasında bir korelasyon gözlenmedi. Semptomatik köpeklerde yüksek enfeksiyon oranı ve şiddetli enfeksiyon mevcuttur. Bu nedenle, istatistiksel olarak kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerindeki artış hastalığın gelişmesi sonucu ortaya çıkan yetmezliğin, karaciğer hastalığının ve konakla parazitin normal kolesterol metabolizmasının etkileşmeye girmesiyle alakalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: leishmania, köpek, hemotoloji, biyokimya, lipid profili

ABSTRACT

Clinical Haematological, Biochemical Parameters and Lipid Profile in Dogs with Leishmaniosis

The aim of the study was to investigate clinical, haematological and biochemical enzyme activities (aspartate aminotransferase-AST, alanine aminotransferase-ALT, lactate dehydrogenase-LDH, creatine kinase-CK, creatine kinase MB-CK-MB) and changes of lipid profile (triglyceride, total cholesterol, VLDL, LDL, HDL cholesterol) of the dogs with leishmaniosis determined serologically positive. The present study included 20 dogs of both genders (16 males and 4 females) aged between 1 and 8 years and 8–60 kg body weight. Animals were divided into two groups 10 dogs with leishmaniosis and ten healthy dogs. For all dogs, the clinical history, physical examination (behaviour, measurement of rectal temperature, observation of skin and mucosa, palpation of lymph nodes and abdominal palpation) were performed. Blood samples were obtained for the assessment of haematological and biochemical parameters. Serum samples were obtained from total blood collected into dry tubes. To detect anti-*Leishmania* antibodies in dog sera, the indirect immunofluorescence assay (IFAT) was performed by using standard procedures. The IFAT was carried out using promastigotes from local *Leishmania infantum* stocks (*Leishmania infantum* zymodeme MON-1 promastigotes). Following an incubation at 37°C for 30 min, slides were washed and stained with FITC-labeled anti-dog IgG conjugate (Sigma, A9042) diluted 1:200 in PBS. Slides were covered and examined under a fluorescence microscope. Titers 1:128 were scored as positive. The serum amounts of triglycerides, cholesterol and fractions and apolipoproteins were determined with the use of commercially available kits (Roche Diagnostic, Turkey), using enzymatic methodologies.

In dogs showed more than one clinical signs of CanL. These dogs had typical signs of canine leishmaniosis such as, loss of weight, alopecia, skin ulcerations, hyperkeratosis, exfoliative dermatitis, onychogryphosis, pale mucosae membranes, enlarged lymph nodes, anorexia and epistaxis. Control dogs did not show any clinical signs. All the animals from control group were serologically negative. In leishmaniosis group, there were a statistically significant decrease in number of erythrocyte, the levels of haemoglobin and hematocrit when compared with control group. Blood serum total protein ($p < 0,05$) and globulin ($p < 0,01$) levels were significantly raised, while albumin levels was decreased ($p < 0,01$). Statistically significant increases in cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol levels were observed. There was, however, a statistically significant decrease in HDL-cholesterol level ($P < 0,01$).

As a result of this study, it is concluded that lower haematocrit and hemoglobin levels were able to infect the highest proportion of Leishmaniosis. No correlation was observed between blood parameters and the intensity of clinical signs. Symptomatic dogs presented the highest infection rate and intensity of infection. Statistically significant increases in cholesterol, triglyceride and LDL levels are therefore shown to undergo changes which may be attributed to the consumptive evolution of the disease, hepatic disorders and interactions between the parasite and the normal cholesterol metabolism of the host.

Keywords: leishmania, dog, haematology, biochemistry, lipid profile

1. GİRİŞ

Köpek ve insanlar için şiddetli bir zoonoz hastalık olan canine leishmaniozis (CanL) (Baneth ve ark. 2008), semptomatik veya subklinikten semptomatiğe kadar değişen farklı klinik bulgulara yol açabilmektedir. İnkubasyon periyodu, köpeklerde klinik hastalığın görülmesinden önce 3 ay ile 7 yıla kadar değişir. Etkilenmiş köpeklerin çoğu asemptomatik taşıyıcılar olup hastalığın klinik bulgularını göstermezler (Solano-Gallego ve ark. 2001, Oliva ve ark. 2006, Slappendel 1988). Son zamanlarda CanL'nin tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlamış, ancak hastalığın elimine edilmesinde tam başarı sağlanılmamıştır. Bunun yanında topikal insektisitlerin gelişmesinde ve köpekleri leishmanialara karşı koruyan aşılarla dikkati çeken ilerlemeler kaydedilmiştir.

Leishmaniaların endemik seyrettiği Akdeniz bölgesinde seroprevalansı % 5-37 arasında değişmekte ve hastalığın en önemli rezervuarını köpekler oluşturmaktadır. Günümüzde Canine visceral leishmaniozisin (CanL) dünyanın çeşitli bölgelerinde yayılmaya başlaması da dikkat çekmektedir.

Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu ve Kuzey Amerika'da endemik seyreden şiddetli enfeksiyöz bir hastalık olan viseral leishmaniozis, ekolojik ve çevresel değişiklikler, insan seyahatlerinin artması ve konağın direncinin zayıflaması gibi risk faktörleri ile önemli bir halk sağlığı problemi olmaya başlamıştır (Desjeux 2004, Dujardin 2006).

Bu çalışmada serolojik olarak leishmaniozis tespit edilen köpeklerde klinik, hematolojik ve biyokimyasal enzim aktivitesi (AST, ALT, LDH, CK, CK-MB) ile lipid profilindeki (trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL-kolesterol) değişimlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Canine viseral leishmaniozis (CanVL) *Leishmania soyuna* bağlı zorunlu hücre içi protozoonlar tarafından oluşturulan ölümcül zoonoz bir hastalıktır. Leishmaniozis Amerika, Afrika, Hindistan ve Akdeniz ülkelerinde oldukça yaygın gözlenen bir hastalıktır. *Leishmania* soyunda çok sayıda tür bulunmaktadır. Bunlardan, köpeklerin doğal konakçı olduğu ve klinik enfeksiyon meydana getiren türler; *Leishmania infantum*, *Leishmania chagasi*, *Leishmania tropica*, *Leishmania peruviana*'dır. *Leishmania infantum* köpeklerde en çok rastlanılan tür olup klinik leishmaniozis olgularının çoğunda tespit edilmiştir.

Leishmania türleri yaşamlarını tatarcıklar veya kum sinekleri (promastigot) ve omurgalıların makrofajları (amastigot) içinde geçirirler (Vural ve ark. 2004). Köpekgiller ailesi özellikle evcil köpeklerin insanlara viseral leishmaniozisin ve kutanöz leishmaniozisin kum sineklerine bulaştırılmasında ana kaynaktır ve insan leishmaniozisinde önemlidir (Dantas-Torres 2007). Ülkemizde insanlarda viseral leishmaniozis (HVL) ve CanL neden olan *Leishmania infantum*, Ege ve Akdeniz kıyılarında endemik diğer bölgelerde sporadik olarak görülür (Ozensoy ve ark. 1998).

Çoğu endemik bölgede karnivorlar özellikle evcil köpekler viseral leishmaniozisin tatarcık sineklerine bulaştırılmasında ana rezervuardır ve insanların leishmaniozisinde önemli role sahiptir (Dantas-Torres 2007, Ozensoy ve ark. 1998).

2.2. Patogenez ve Patoloji

Vektör tatarcık sinekleri, enfekte konaktan kan emme esnasında makrofajlarla birlikte amastigotları alır. Makrofajlar tatarcığın midesinde parçalanması ile serbest kalan amastigotlar boylarının uzaması ve kamçı gelişimi ile promastigotlara dönüşür. Promastigotlar bölünerek çoğalırlar ve enfekte vektör tarafından kan emme sırasında konağa verilir. Konakcının makrofaj ve makrofaj benzeri hücrelerine invaginasyonla girerek, parazitofor vakuol içinde gelişmeye başlar (Zuckerman ve ark. 1977).

Tatarcık sinekleri ile enfekte olan organizmadan parazitlerin uzaklaştırılması retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından gerçekleştirilir. RES hücreleri artar ve her organda retikuloendotelial elemanların artışı ile orantılı olarak patolojik değişiklikler meydana gelir. Patolojik bozuklukların görüldüğü başlıca organlar dalak,

karaciğer, kemik iliği ve lenf yumrularıdır (Yaşarol 1981). Kemik iliğinde hemorajiler, lenf yumrularında lenfadenopatiler, karaciğer ve dalakta hipertrofiler şekillenir. Diğer patolojik bulgular olarak; keratit, hemorajik keratokonjunktivitis, immun kökenli üveitis, tubuler nekroz ve membranoproliferatif glomerulonefritis, akciğerlerde konjesyon, damarlarda yırtılma, hipokampusta aktif nörofajiler ortaya çıkar (Garcia-Alonso ve ark. 1996ab, George ve ark. 1976, Pumarola ve ark. 1991).

Deride ise granülomatöz, yüzlek veya derin olarak şekillenmiş dermatitis dikkati çeker. Çok sayıda makrofaj, plazma hücresi ve az sayıda lenfosit içeren yangısal infiltratın gözlenmesi köpek deri leishmaniozisi için tipik kabul edilmektedir. Nekrotik makrofajlar ve intersitisyumda serbest amastigotlara rastlanır. Ayrıca dermal tabakanın altında iğ şeklinde, kollagen liflerle çevrilmiş fibroblastlar arasında vakuoller içinde amastigotlara rastlanmaktadır (Hervás Rodriguez ve ark. 1996).

2.3. Klinik Bulgular

İnkubasyon periyodunun birkaç haftadan birkaç yıla kadar değiştiği rapor edilmektedir. Hastalık primer olarak 5 yaşından daha küçük köpekleri etkilemekte, deri ve iç organ lezyonlarına bağlı semptomlar birlikte görülmektedir (Baneth ve ark. 1997, Baneth ve ark. 2002, Evans ve Rebelo 1996, Guy ve ark. 1993).

Hastalığın sistemik bulguları oldukça fazla olup bulgular değişkenlik göstermektedir. Hastalığa yakalan köpeklerin %50'sine yakınında aktivitede azalma, kilo kaybı ve uyku hali gözlemlendiği bildirilmektedir. Parasitemi ve konağın organizmaya verdiği cevap ve hayvanın bu durumda verdiği tepkiler farklılık gösterebilmektedir. Yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkar. Diğer yaygın görülen anormallikler kaslarda zayıflık, kaşeksi, aralıklı ateş, keratokonjunktivitis ve topallıktır (Baneth ve ark. 1992, Evans ve Rebelo 1996, Guy ve ark. 1993).

Deride görülen lezyonlar, leishmania amastigotlarına karşı gelişen hücrel immun yanıtın, dermisin anatomik yapısında meydana getirdiği değişikliklere bağlıdır (Evans ve Rebelo. 1996). Hiperkeratoz, depigmentasyon, kepekli dermatitis yaygın deri belirtileridir. Kulak çevresinde, periorbital bölgede, burun ve ağız kısmında parazitin irritasyonu ile meydana gelen epidermal hiperplaziler yanında derinin bütünlüğünün bozulmasıyla çok sayıda açık lezyonlar, yüzeysel ve düzensiz ülserasyonlar oluşur.

Nazodigital hiperkeratozis kabuklanmaya eğilimlidir. Parazitlerin kıl folliküllerine yerleşmesine bağlı olarak, kılların parlaklığını ve canlılığını kaybetmesiyle, başta göz çevresinde şekillenen perioküler alopesi (lunette olarak isimlendirilir) olmak üzere, burun çevresinde, kulaklarda, eklemlerin çıkıntılı yerlerinde ve kuyrukta görülen alopesili alanlar daha sonra tüm vücuda yayılırlar (Evans ve Rebelo. 1996). Etkilenmiş deri bölgelerinde kıl dökülmesi ve deride renk değişikliği ortaya çıkar. En yaygın gözlenen semptom gümüş beyazı şeklinde ortaya çıkan eksfoliatif dermatitis olup asbest benzeri kabuklanmaya yol açar. Diğer bulgular arasında steril püstüler dermatitis, nazal depigmentasyonla birlikte gözlenen nodüler dermatitis sayılabilir (Baneth ve ark. 1992, Evans ve Rebelo 1996, Guy ve ark. 1993).

Hastalık sırasında, tırnaklarda da çeşitli lezyonlar meydana gelmektedir. Parazitin tırnağın matriksine yerleşmesi ve tırnaktaki sürekli büyüme sonucunda, güçlü kıvrımlarla karakterize onikogriphosis (Onychogryphosis) meydana gelir (Evans ve Rebelo 1996, Guessous-Idrissi ve ark. 1997, Slappendel 1988). Deri lezyonları ile birlikte en sık rastlanan viseral belirti, kilo kaybı ve aktivite azalmasıdır. Böbrekte nefritis ve glomerulonefritisle ortaya çıkan böbrek yetmezliğine bağlı olarak anoreksi, poliüri ve polidipsi gözlenir (Evans ve Rebelo 1996, Nieto ve ark. 1992, Slappendel 1988).

Konjunktival membranlarda, kırmızı renkli, mukopurulent ve purulent eksudatla karakterize konjunktivitis vardır. Nasal mukozada, trombositopeniye ve ülserlere bağlı olarak burun kanaması gözlenir. Popliteal ve preskapular lenf yumrularında görülen adenopatiler köpek leishmaniozisinin erken belirtilerindendir. Sonraları submaksillar ve retrofarengeal lenf yumrularına da yayılır. Nodüllerin palpasyonunda şişlik, sertlik ve ağrı gözlenir (Evans ve Rebelo 1996). Fakat klinik belirtileri hastalığın belirlenmesinde yeterli olmadığı ve viseral leishmaniozisli köpeklerin yaklaşık %50'sinde klinik belirtilerin görülmediği, semptomatik ve asemptomatik köpeklerin hastalığı insanlara bulaştırılmasında eşit öneme sahip olduğu bildirilmektedir (Abranches ve ark. 1991).

Hematolojik olarak normositik normokromik anemi ve biyokimyasal olarak serum globulin seviyesinde artış olduğu ve laboratuvar bulgularının semptomatik ve asemptomatik köpeklerde farklılığın olduğu rapor edilmektedir (Marzochi ve ark. 1985).

2.4. Tanı

Tanı genellikle iki nedenden yapılır; ya hastalığı doğrulama (köpeğin hastalıkla uyumlu klinik semptom gösterip göstermediğini belirleme) ya da epidemiyolojik çalışmalar için mevcut enfeksiyonu araştırma, asemptomatik taşıyıcılardan kan transfüzyonu ile hastalığın taşınmasının engellenmesi, enfekte olduğu belirlenen köpeklerin endemik olmayan alanlara taşınmasının önüne geçme veya tedavi cevabının monitörize edilmesi.

Köpeklerde leishmaniozisin tanısında mikroskopik muayene ve kültür, gecikmiş aşırı duyarlılık testleri, serolojik yöntemler ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılmaktadır. İmmun kökenli hastalıklar için kullanılan testler (Combs testi, antinükleer antikor testi, lupus eritematozis preparasyonu, romatoid faktör) leishmanialı köpeklerde pozitif olabilmektedir. Anti-leishmania antikorları veya etkenin kendisinin tespit edilmesi tanıyı doğrular. Klinik bulgular ortaya çıkmadan serolojik testler pozitif olabilmektedir. Serolojik testlerin tek başına pozitif olması hastalığın varlığını göstermektedir. Güvenilir tanı testleri hem semptomatik hem de asemptomatik leishmaniaların belirlenmesinde gereklidir. En güvenilir tanı testleri arasında kandan veya diğer dokulardan parazit DNA'sının gösterilmesi ve spesifik olarak serumdan anti-leishmania antikorlarının tayin edilmesidir. CanL'nin serolojik tanısında leishmanialara karşı şekillenen antikorları belirleme esasına göre çalışan immunofloresan antikor testi, ELISA, direkt aglutinasyon testleri, western blot ve immunokromotografi gibi pek çok metot vardır. İndirekt immunofloresan testi en yaygın kullanılan testtir, ancak enfekte köpeklerin %10-20'sinde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bununla birlikte klinik bulguların varlığında indirekt immunofloresan testinin varlığı tanıyı sağlamlaştırır (Gomes ve ark. 2008).

Enfekte dokudan parazit kültürünün çoğaltılması ve izolasyonu hızlı tanı için uygun değildir, PCR ve serolojiye göre duyarlılığı düşüktür (Strauss-Ayali ve ark. 2004, Barrouin-Melo ve ark. 2006, Chargui ve ark. 2007). Dokudan elde edilen (deri, dalak, kemik iliği ve lenf yumruları gibi) aspiratların boyanması ve mikroskopta incelenmeleri sonrasında leishmania amastigotlarının belirlenmesi de tanı yöntemleridir (Alvar ve ark. 2004, Reis ve ark. 2006, Giunchetti ve ark. 2008). Amastigotlar Giemsa boyama ile çok kolay görülür. Lenf yumruları veya kemik iliğinden yapılan sürme preparatlar da sıklıkla kullanılmaktadır.

Lenf yumrusu ve kemik iliğinden hazırlanan frotiler canine leishmanialarının tanısında kullanılan duyarlı ve spesifik teknikler olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte duyarlılığının, asemptomatik leishmanialı köpeklerin belirlenmesinde düşük olduğu rapor edilmektedir (Saridomichelakis ve ark. 2005). Düşük sayıda parazit varlığında histopatolojik olarak dokuların immunohistokimya ile boyanması hastalığın tanısında duyarlı ve kullanışlı bir tekniktir (Moreira ve ark. 2007, Tafuri ve ark. 2004).

Deri biyopsi bulguları dikkati çekecek şekilde değişkenlik göstermektedir. Ortokeratotik veya parakeratotik hiperkeratozis yaygın olarak gözlenmektedir. Makrofajlarla az sayıda lenfosit ve plazma hücreleri yangısal infiltrasyonlar olarak dikkati çekmektedir. Leishmanioziste granulomatoz perifollikülitis, interstisyel dermatitis, yüzlek veyda derin olarak şekillenen perivasküler dermatitis, likenoid dermatitis, noduler dermatitis, lobuler pannikülitis, irinli follikülitis ve intraepidermal pustüler dermatitis yaygın olarak ve yüksek oranda eksfoliasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Leishmania etkenlerine intra ve ekstra selüler olarak rastlanabilmektedir. Bu etkenler oval, 2-4 mikron büyüklüğünde bazofilik çekirdekli ve çubuk benzeri kinetoplastlardır. Rutin boyamalarla görülebilmekle birlikte en iyi Giemsa boyası ile belirlenmektedir. İmmunohistokimyasal teknikler, etkenin belirlenmesinde ve identifikasyonunda yardımcı olmaktadır (Saridomichelakis ve ark. 2005, Moreira ve ark. 2007, Tafuri ve ark. 2004, Hervás Rodriguez ve ark. 1996).

Ayırıcı tanıda pemfigus foliuseus, lupus eritematozis, çinko tedavisine cevap veren dermatozis, nekrotik migrator eritem, sebasöz adenitis ve lenfoma göz önüne alınmalıdır. Laboratuvar bulguları arasında genellikle nonrejeneratif anemi, hiperglobinemi, hipoalbuminemi ve proteinemi dikkati çekmektedir (Evans ve Rebelo 1996, Nieto ve ark. 1992, Slappendel 1988).

2.5. Tedavi ve Koruma

Canine leishmaniozisin tanı ve kontrolünde son zamanlarda önemli ilerlemeler olmasına rağmen, hastalığın tedavisinde kullanılan pek çok ilaç hastalığın geçici olarak iyileşmesine yardımcı olmakta veya klinik olarak hastalığı tedavi etmektedir. Fakat ilaçların hiçbiri enfeksiyonun güvenilir olarak eliminasyonunda etkili değildir (Noli ve Auxilia 2005). Bununla birlikte tedavi protokolleri ve hastalığın klinik olarak izlenmesi ön plana çıkmış, farmakokinetik özellikleri ve formulasyonun iyileştirilmesi

gayretlerine rağmen tedavide kullanılan ana ilaçlar değişmemiştir. Hastalığının tanısında gelişmeler ve CanL neden olduğu kronik böbrek yetmezliğinin erken tedavisine başlama ve böbrek yetmezliğinin korunması ve klinik olarak hastalığın iyileşme oranına yardımcı olmaktadır (Plevraki ve ark. 2006). Ancak tedavi edilen köpekler enfeksiyonu barındırmakta ve tatarcık sinekleri (kum sinekleri, Phlebotomuslar) için enfeksiyöz karakterlerini devam ettirmektedirler (Manna ve ark. 2008, Koutinas ve ark. 1999, Guarga ve ark. 2002, Ikeda-Garcia ve ark. 2007).

CanL'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan selektif olarak leishmanial glikolizisi, yağ asidi oksidasyonunu inhibe eden beş değerli antimon bileşiği olan meglumin antimonat ve RNA sentezine etki ederek protein translasyonunu inhibe eden allopurinol'dür. Bu iki ilaç sıklıkla kombine olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların tek başına ve kombine kullanılmasına göre yapılan çalışmalarda hayvanların klinik olarak tedavi edildiği bildirilmektedir. Fakat hayvanlar parazitin taşıyıcısı olarak kalmakta ve klinik hastalıkların tekrar nüks etmesi söz konusu olabilmektedir (Manna ve ark. 2008, Koutinas ve ark. 1999, Guarga ve ark. 2002, Ikeda-Garcia ve ark. 2007).

Parazit hücre membranındaki ergosterole bağlanarak ve permeabilityyi değiştiren Amfoterisin B de tedavide kullanılmaktadır. Nefrotoksik olduğundan ve CanL halihazırda böbrek patolojisine yol açtığından enfekte köpek için tehlike yaratmaktadır. CanL'ye etkili olduğu rapor edilen ilaçlar arasında pentamidin, miltefosin, aminosidin (paramomisin), ketokonazol, metronidazolün spiramisin ve metronidazolün enrofloksasinle kombinasyonlarıdır (Bianciardi ve ark. 2004, Noli ve Auxilia 2005, Pennisi ve ark. 2005). Bu ilaçlar ikinci sırada kullanılacak ilaçlar olarak düşünülmektedir ve bu ilaçların tedavi edici etkisini doğrulamak için daha yoğun klinik çalışmalar gereklidir. CanL'nin zoonotik potansiyeli, parazitolojik tedavinin noksanlığı ve beş değerli antimon bileşikleri, amfoterisin B, aminosidin ve miltefosin gibi ilaçlara karşı şekillenen parazitik direncin ortaya çıktığını gösteren raporlar, CanL'nin tedavisinde bazı ilaçların minimize edilmesi veya kullanılmasından kaçınılması gerektiğini göstermektedir (Croft ve ark. 2006).

Pek çok kimyasal bileşik tatarcık sinekleri üzerine uzaklaştırıcı veya insektisit etkiye sahiptir (Molina ve ark. 2001, Molina ve ark. 2006, Miro ve ark. 2007, Otranto ve ark. 2007). İnsektisit modun etkisi, yayılma ve deride kalma süresi ve ısırıcı kum sinekleri türüne karşı spesifik duyarlılık gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Son zamanlarda

piretroitlerin kum sineklerine karşı etkileri ve köpeklerde düşük toksisiteye sahip olduklarından yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Miro ve ark. 2007, Otranto ve ark. 2007).

Deltametrin emdirilmiş köpek tasmaları tatarcık sineklerine karşı uzaklaştırıcı insektisit etkiye sahiptir ve köpek tasmalarının etkileri altı aydan daha fazladır (Killick-Kendrick ve ark. 1997). Deltametrin emdirilmiş köpek tasmaları Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da çeşitli tatarcık sineklerinin (kum sinekleri) türlerine karşı etkilidir (Gavani ve ark. 2002, Foglia Manzillo ve ark. 2006). Diğer piretroidlerin sprey veya spot-on topikal uygulamaları da kum sineklerine karşı etkili olduğu rapor edilmektedir, ancak tasmalara göre etki süreleri daha kısadır (Molina ve ark. 2001).

Permetrin ve piriproksifenin sprey şeklinde kombine uygulamaları hemen ortaya çıkan uzaklaştırıcı etkiye sahiptir ve 21 günden daha fazla koruyucu etkiye göstermektedir (Molina ve ark. 2001). Permetrin ve imidaklopridin spot-on kombinasyonları da repellent etkiye sahip olup, kullanılmadan 24 saat sonra etkisi başlar ve 21 günde sona erer (Miro ve ark. 2007, Otranto ve ark. 2007). Permetrin–imidakloprid spot-on kombinasyonunun haftada iki kez uygulamanın CanL'ye karşı başarılı koruma sağladığından topikal insektisitlerin aşılama ile kombine edilmesi kontrol programlarında önemli bir uygulama olarak rapor edilmektedir (Miro ve ark. 2007).

Periyodik olarak leishmaniya karşı ilaç kullanılmasının, hastalığın taşınmasını engellemede başarısı ispatlanmamıştır. Ayrıca leishmaniaların önlenmesi için köpek barınakları ve evlerde kontrol önlemleri olarak vektörlere karşı sprey uygulamaları, pencere, kapı ve köpek barınaklarının sineklerin girmeyeceği kadar ince tellerle kapatılması, perdelerin piretroid kalıntıları ile muamele edilmeleri gerekir (Alexander ve Maroli 2003).

CanL'ye karşı etkili olan aşılama köpekleri hastalığa karşı koruyabilir ve insanları tehdit eden enfeksiyonların azaltılmasında en önemli stratejiyi oluşturmaktadır. Son on yılda etkili ve güvenli aşı üretiminde sınırlı başarı elde edilmiştir. Adjuvant eklenmiş leishmania aşısı büyük ilgi çekmektedir ve antijene karşı şekillenen cevabı ve immun sistem tarafından da tanınmasını da güçlendirmektedir. Yeni geliştirilen aşılar klinik sahada deneme aşamasındadır. Brezilya'da bir aşı ticari amaçla kullanım için lisans almıştır (Borja-Cabrera ve ark. 2002, Dantas-Torres 2006, Lemesre ve ark. 2005).

2.6. Plazma Lipidleri ve Lipoproteinler

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidlerdir. Bu lipidler yalnız başına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınamayan özel apoproteinler ile birleşerek oluşturdukları çözünmüş lipoprotein (lipid-protein kompleksi) partikülleri halinde bulunurlar (Champe ve Harvey 1994).

2.6.1. Trigliseridler

Trigliseritler yağ dokusu depolarının %95'ini ve plazmada bulunan gliserol esterlerinin en büyük bölümünü oluştururlar. Lipaz ve safra asidlerinin etkisi ile duodenum ve proksimal ileumda gliserol ve yağ asidlerine hidrolize olurlar. Emilimden sonra tekrar sentezlenirler, kolesterol ve apolipoproteinlerle birleşerek şilomikronları meydana getirirler. Şilomikronlar lenfatik sistemde *ductus thoracicus* yolu ile taşınırlar ve *vena jugularis* aracılığı ile sistemik dolaşıma taşınırlar (Champe ve Harvey 1994). Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemiye oranla daha az anlamlı risk faktörü olarak görülürse de, erken ateroskleroz gelişimi ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Mackness ve ark. 1991).

2.6.2. Kolesterol

Kolesterol hayvanlarda en yaygın bulunan steroldür. Birçok dokuda kolesterol asetil CoA'dan sentezlenir. Karaciğer, bağırsak, adrenal korteks, yumurtalıklar ve testisler vücudun kolesterol havuzuna en büyük katkıyı yapmasına rağmen, tüm vücut dokuları tarafından da sentezlenir. Dokularda ve plazma lipoproteinlerinde ya serbest kolesterol halinde ya da uzun zincirli yağ asidi ile birleşmiş şekli olan ester kolesterol halinde bulunur (Champe ve Harvey 1994).

Kolesterol, kortikosteroidler, cinsiyet hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi steroidlerin ön maddesidir (Champe ve Harvey 1994). Membranların ve plazma lipoproteinlerinin dış tabakası için gerekli bir bileşendir (Vance 1985). Kolesterolün birçok dokuda bulunan depo şekli ester kolesteroldür. LDL, kolesterol ve kolesterol esterinin birçok dokuya alınmasında aracı rol oynar. Serbest kolesterol dokulardan HDL aracılığı ile ayrılır ve safra asitlerine dönüştürülmek üzere karaciğere taşınır (Champe ve Harvey 1994).

2.6.3. Lipoproteinler

Lipoproteinler lipidlerin plazmada taşınırken çözünür tutulması ve kendi lipid içeriklerinin dokulara verilmesinde rol oynarlar. Plazmada yoğunlukları, molekül ağırlıkları, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranlarına göre 5 tip lipoprotein molekülü bulunmaktadır (Champe ve Harvey 1994).

2.6.3.1. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) karaciğerde sentezlenen, trigliserit içeriği zengin bir lipoproteindir. Trigliserid ve kolesterolün taşınmasından sorumludur. Yapısında % 85-90 lipid (% 60 trigliserit, % 15 kolesterol ve % 15 fosfolipid) ve % 10-15 protein bulunur. Bu lipoprotein, olgunlaşmamış bir partikül olarak salgılanır ve yüzeyinde apo B100 ve apo E bulundurur. Çok düşük dansiteli lipoprotein partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar (Oğuz 2001). VLDL'nin yapısında bulunan trigliserit ve fosfolipit endoplazmik retikulumda sentezlenir. VLDL trigliseridleri lipoprotein lipaz etkisiyle hidrolize edilirler (Fortmann ve Maron 1993, Champe ve Harvey 1994).

2.6.3.2. Düşük dansiteli Lipoprotein (LDL)

Düşük dansiteli Lipoprotein (LDL) tüm dokulara kolesterolü taşıyan esas lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70'i LDL-kolesterol olarak bulunur. Yapısının %75'i lipid ve %25'i proteinden oluşur. LDL kolesterolün membran ve steroid hormonların sentezinde kullanılmak üzere ekstrahepatik dokulara taşınmasında görevlidir. Bütün hücreler kolesterol sentezleyebilir. Bununla birlikte, LDL'nin uzun ömürlü bir partikül olması dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar. LDL'nin yaklaşık %75'i karaciğer parankim hücreleri tarafından alınmaktadır. Diğer birçok doku da küçük miktarlarda LDL almaktadır. Karaciğer aldığı kolesterolü membran biyosentezi için, VLDL biyosentezi için, safra asidi yapımı için kullanabilir (Champe ve Harvey 1994).

2.6.3.3. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) en küçük molekül ağırlığına sahip olan lipoproteindir. Plazmadaki kolesterolün %20-25'ini taşırlar. Yapısında yaklaşık %50

lipid ve %50 protein içerir. Ayrıca serbest kolesterol, kolesterol esterleri, trigliserit, fosfolipidler, antioksidanlar, Apo AI, Apo AII, Apo J gibi proteinler ve LCAT ve PON1 gibi çeşitli enzimleri içerir HDL'ler trigliseridlerin ve kolesterolün plazmadan temizlenmesinde (klirensinde), kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar (Efrat ve ark. 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyeli

Çalışmanın materyalini serolojik (Immunofluorescence testi, IFAT) olarak Leishmaniozis tespit edilen ($>1/128$) 10 leishmaniozisli (*Leishmania* grubu) ve 10 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 20 köpek kullanıldı. Mevcut çalışmada her iki cinsiyetten, yaşları 1-8 arasında değişen ve 8-60 kg ağırlıklarında 20 köpek (16 erkek ve 4 dişi) kullanıldı. Hayvanlar 10 leishmanialı ve 10 sağlıklı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hayvanlar leishmania yönünden pozitif hayvanlarla aynı ortamda kalan herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyen ve serolojik olarak negatif hayvanlardan oluşturuldu. Tekniğine uygun olarak *vena sefalika'dan* antikoagulanlı (4ml, EDTA) ve koagulasyon aktivatörlü tüplere (8ml) alınan kan örnekleri hematolojik muayeneler ve serum elde edilmek üzere kullanıldı. Kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar -20°C 'de muhafaza edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. CanL'in Serolojik Tanısı

CanL'in tanısı indirekt immunofluoresan testi (IFAT) ile yapıldı. Test için lokal *Leishmania infantum* zymodeme MON-1 promostigotları kullanıldı, IFAT standart köpek serumu prosedürüne göre. 37°C de 30 dakika bekletildikten sonra köpek serumları için FITC ile işaretlenmiş anti-dog konjugat ile boyandı (Sigma, A9042) ve titresi $\geq 1:128$ ve üzerinde olan köpekler pozitif olarak kabul edildi (Özbel ve ark. 2000, Abranches ve ark. 1991).

3.2.2. Klinik Muayeneler

Tüm köpeklerde hastalığın klinik hikayesi, fiziksel muayeneler (davranış, rektal ısının ölçümü, deri ve mukozaların muayenesi, lenf yumrularının ve abdomenin palpasyonu) yapıldı. İştahsızlık, halsizlik, ağırlık kaybı, deri lezyonları, alopesi, kepeklenme, tırnaklarda uzama, konjiktivitis, lenfadenopati gibi klinik belirtilerden bir yada bir kaçına sahip köpekler semptomatik olarak kabul edildi (Moritz ve ark. 1999).

3.2.3. Hematolojik Muayeneler

Hematolojik muayenelerde lökosit (WBC), eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), MCV, MCHC, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve trombosit sayıları otomatik kan sayım cihazında yapıldı.

3.2.4. Serum biyokimyasal parametreler

Kan örnekleri serum tüplerine alındıktan sonra, serum elde edilerek -20 °C'de muhafaza edildi. Glikoz, Kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), total protein, albumin, globulin, kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik tekniklerine uygun olarak ölçüldü.

3.2.5. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Total kolesterol ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

3.2.6. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Moduler Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

3.2.7. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) Ölçüm Yöntemi

HDL ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Serum örnekleri Roche Sistem otoanalizöründe Roche Diagnostic firmasının reaktifi kullanılarak çalışıldı.

LDL hesaplama yöntemi

LDL, *Friedewald formülü* ile hesaplandı.

$$\text{LDL} = \text{Total Kolesterol} - [(\text{HDL}) + (\text{Trigliserid}/5)]$$

VLDL hesaplama yöntemi

VLDL= Trigliserid/5 formülü ile hesaplandı.

3.2.8. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ‘SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar *Student T test* kullanılarak değerlendirildi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deri anormallikleri leishmaniozisli köpeklerde en yaygın bulgu olarak dikkati çekti. En sık rastlanılan klinik bulgu kronik ülserasyon olup kulak ve dudaklar çevresindeydi. Bu bozuklukları onikogrifozis ve kuru deri dökülmeleri takip etti. Bununla birlikte generalize lenfadenopati de yaygın bulgu olarak dikkati çekti. Leishmaniozisli köpeklere ait yaş, ırk, cinsiyet, IFAT sonuçları ve klinik semptomlar çizelge 1 de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Leishmaniozisli köpekleri yaş, ırk, cinsiyet, IFAT sonuçları ve klinik semptomlar

No	İrk	yaş	Cinsiyet	IFAT	Klinik Semptomlar
1	Kangal	5	E	1024	Kilo kaybı, halsizlik, deride yara, kepeklenme, tüylerde dökülme, keratokonjunktivitis, tırnaklarda uzama, lenfadenopati, burun kanaması
2	Pointer	1	E	512	Kilo kaybı, deride yara, tırnaklarda uzama
3	Melez	7	E	1024	Kilo kaybı, deride yara, kepeklenme, keratokonjunktivitis
4	Kangal	2	E	1024	Kilo kaybı, deride yara lezyonları tüylerde dökülme, keratokonjunktivitis
5	Melez	2	E	2048	Kilo kaybı, deride yara, kepeklenme, tüylerde dökülme, tırnaklarda uzama, keratokonjunktivitis, alopesi, lenfadenopati, burun kanaması, halsizlik, iştahsızlık
6	Melez	2	E	128	Deride yara, konjunktivitis, kepeklenme
7	Melez	4	E	128	Kilo kaybı, deride yara, keratokonjunktivitis
8	Melez	1,5	E	1024	Kilo kaybı, deride yara
9	Pointer	5	D	1024	Tırnaklarda uzama
10	Kangal	8	E	2048	Kilo kaybı, deri lezyonları, kepeklenme, tırnaklarda uzama, keratokonjunktivitis, alopesi, lenfadenopati, burun kanaması



Şekil 4.1. 10. numaralı köpeğin klinik görünümü; Ağırlık kaybı, deri lezyonları, kepeklenme, tırnaklarda uzama, keratonjiktivitis, alopesi, lenfadenopati, halsizlik ve burunda kanama

4.2. Hematolojik Bulgular

Leishmaniozisli köpeklerde kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında eritrosit sayıları, hemoglobulin, hematokrit değerleri istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lenfosit yüksek, nötrofil yüzdesi ise düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Leishmaniozisli ve sağlıklı köpeklere ait hematolojik bulgular Çizelge 4.2’de toplu olarak gösterilmiştir.

Çizelge: 4.2. Leishmaniozisli ve sağlık köpeklerde hematolojik bulgular

	Leishmania Pozitif (n=10)	Kontrol (n=10)	P
WBC ($X10^3/\mu\text{L}$)	11,6±3,5	12,7±2,2	$p>0,05$
RBC ($X10^6/\mu\text{L}$)	4,26±1,1	6,85±2,5	$p<0,05$
HB (mg/dL)	11,8±1,1	13,6± 1,0	$p<0,05$
HCT (%)	32,8±5,9	39,4±6,8	$p<0,05$
MCV (fL)	65,1±5,3	69,5±5,7	$p>0,05$
MCHC g/dL)	33,7± 4,7	35,8±3,8	$p>0,05$
NÖ (%)	25,8±8,1	67,5±9,4	$p<0,05$
LE(%)	71,2±8,9	27,5±5,7	$p<0,05$
EO (%)	3,2±0,4	4,1±0,2	$p>0,05$
BA (%)	0,3±0,2	0,5±0,1	$p>0,05$
MO (%)	0,5±0,1	0,4±0,2	$p>0,05$
PLT ($X10^3/\mu\text{L}$)	460,6±15,1	380,6±45,0	$p>0,05$

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Leishmanialı köpeklerde kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak total proteinde ($p<0,05$) ve globulinde ($p<0,01$) artış ve albuminde ($p<0,01$) azalma belirlenirken diğer serum biyokimyasal parametrelerde değişiklik görülmemiştir. Leishmaniozisli ve sağlıklı köpeklere ait serum biyokimyasal bulgular çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge: 4.3. Leishmaniozisli ve sağlıklı köpeklerde serum biyokimyasal parametreler

	Leishmania Pozitif	Kontrol	P
	(n=10)	(n=10)	
Glikoz (mg/kg)	85,1±12,5	82,4±10,7	P>0,05
BUN (mg/kg)	13,2±2,5	15,9±2,2	P>0,05
Creatinin (mg/kg)	0,9±0,1	1,0±0,1	P>0,05
AST IU/L	70,0±7,2	60,2±6,6	P>0,05
ALT IU/L	67,9±4,1	57,4±5,7	P>0,05
ALP IU/L	52,4±12,8	61,4±10,4	P>0,05
LDH (mg/dl)	116,3±54,1	105,5±45,1	P>0,05
Ca (mg/kg)	9,2±0,4	8,7±0,5	P>0,05
K (mg/kg)	4,9±0,4	4,8±0,2	P>0,05
CK (mg/kg)	113,8±30,5	102,1 ±22,3	P>0,05
T. Protein (mg/kg)	7,8±0,8	5,5±0,4	P<0,05
Albumin (mg/kg)	2,0±0,2	3,6±0,3	P<0,01
Globulin (mg/kg)	5,8±0,9	1,9±0,4	P<0,01

4.4. Serum Lipid Profili

Leishmaniozisli köpekler serum lipid profili bakımından sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak trigliserit ve HDL düzeylerinde azalma ($p<0,01$), kolesterol, LDL ve VLDL düzeylerinde artış ($p<0,01$) belirlenmiştir.

Leishmaniozisli ve sağlıklı köpeklere ait serum lipid profili tablo 4'de gösterilmiştir.

Çizelge: 4.4. Leishmaniozisli ve sağlıklı köpeklerde serum lipid profili

	Leishmania Pozitif	Kontrol	P
	(n=10)	(n=10)	
Trigliserit (mg/kg)	141,8±6,0	162,8±3,8	P<0,01
Kolesterol (mg/kg)	69,7±6,4	43,9±4,0	P<0,01
LDL (mg/kg)	102,9±6,2	72,9±5,6	P<0,01
HDL (mg/kg)	44,2±4,2	70,8±3,9	P<0,01
VLDL (mg/kg)	13,9±1,8	8,7±0,8	P<0,01

5. TARTIŞMA

Canine leishmaniozisin klinik tanısı semptomatik hastalığı olan köpeklerde nispeten kolaydır ve kullanılan testin yüksek spesifitesi tanı için yeterlidir. Ancak asemptomatik köpeklerde ve birkaç klinik semptom gösteren köpeklerde tanı daha zor olabilir. Bu gibi olgularda veya epidemiyolojik çalışma yapılan olgularda testin yüksek duyarlılığına gerek duyulmaktadır. Hastalığın tanısı klinik bulgular bulunan köpeklerde hastalığın doğrulanması, klinik olgularla temas eden köpeklerde enfeksiyon varlığının tespit edilmesi, endemik olmayan bölgeye getirilen köpeklerin taranması, rezervuar popülasyonlardan enfekte köpeklerin uzaklaştırılması gibi nedenlere göre değişmektedir.

Mevcut çalışmada, pozitif seroloji ve klinik bulguların varlığına göre CanL tanısı yapıldı. CanL tanısında kullanılan serolojik teknikler arasında IFAT'la tanı konulmanın standart bir prosedür olduğu bildirilmektedir (Ciaramella ve ark. 1997). Ozbel ve ark. (2000) IFAT'ın leishmaniaların tanısında oldukça duyarlı bir test olduğunu, asemptomatik köpeklerin tespitinde kullanılmasının uygun olduğunu rapor etmektedirler. Serolojik olarak pozitif tespit edilen köpeklerde rapor edilen kilo kaybı, deride yara, kepeklenme, tüylerde dökülme, tırnaklarda uzama, konjunktivitis, alopesi, lenfadenopati, burun kanaması, halsizlik ve iştahsızlık gibi leishmaniozise ait tipik klinik bulguların varlığı (Abranches ve ark. 1991, Ozbel ve ark. 2000, de Korte ve ark. 1990) mevcut çalışmada da belirlendiğinden tanının kesinleşmesine katkı sağlamıştır.

Mevcut çalışmada dermatolojik problemlerin varlığı daha önce Ferrer (1988) ve Ciaramella ve ark. (1997) tarif ettiği şekilde belirlendi. Alopesi ile birlikte kuru deri dökülmelerinin genellikle baştan itibaren başladığı (esas olarak kulaklar ve göz orbita bölgesi) ve araştırmacıların rapor ettiği gibi (Ferrer 1988, Ferrer 1999, Ciaramella ve ark. 1997) tüm vücuda dağılmış olduğu gözlemlendi. Mevcut çalışmada deri lezyonları hemen hemen tüm ve leishmanianın klasik bulgularının gözlemlendiği IFAT pozitif hayvanlarda ortaya çıktı. Diğer taraftan köpeklerden %50'den daha azında lenfadenopati gözlemlendi. Bu nedenle yukarıda da rapor edildiği gibi deri lezyonları lenfadenopatiden daha önemli klinik bulgular olarak dikkati çekti. Ayrıca Evans ve Rebelo'nun (1996) bildirdiği gibi deride görülen lezyonların, leishmania amastigotlarına

karşı gelişen hücresel immün yanıtın dermisin anatomik yapısında meydana getirdiği değişikliklere bağlı olduğu kanaatindeyiz

Hastalık sırasında, mevcut çalışmada da olguların %50'sinde gözleendiği gibi tırnaklarda da çeşitli lezyonlar meydana gelmektedir. Lezyonların oluşmasında parazitin tırnağın matriksine yerleşmesi ve tırnaktaki sürekli büyüme sonucunda, güçlü kıvrımlarla karakterize onikogrifozis (Onychogryphosis) meydana getirmesinin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (Evans ve Rebelo 1996, Guessous-Idrissi ve ark. 1997, Slappendel 1988).

Mevcut çalışmada göz lezyonları olguların tümünde gözleendi ve en dikkati çeken keratokonjunktivitisin kuru formu idi. Anterior üveitis, konjunktivitis, kuru konjunktivitis, blefaritis veya bunların kombinasyonlarından ibaret olan okuler lezyonlar CanL semptomatik köpeklerin %16-80,5'inde şekillendiği rapor edilmektedir (Ciaramella ve ark. 1997, Naranjo ve ark. 2005). Bu formun leishmanialı köpeklerde oluşma nedeni muhtemelen yangısal infiltratın gözyaşı kanalının etrafında yerleşmesi, salgıyı engellemesi ve gözyaşı üretimini azaltmasıdır (Naranjo ve ark. 2005).

CanL'de meydana gelen ve mevcut çalışmada üç olguda dikkati çeken burun kanması (epistaksis), doku ülseri, primer ve sekonder hemostaziste meydana gelen değişmelerle ilişkili olabilmektedir. Trombosit agregasyonunu takip eden trombosit disfonksiyonu, düşük trombosit sayısı, koagülasyon faktörlerinin aktivitesinde azalma ve fibrinolizisin dahil olduğu hemostatik bozukluklar köpek viseral leishmaniozisinde daha önceki raporlarda tanımlanmıştır (Ciaramella ve ark. 1997, Naranjo ve ark. 2005).

Bu çalışmadaki leishmaniozisli köpeklerde kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında eritrosit sayıları, hemoglobin, hematokrit değerleri istatistiksel olarak düşük bulunurken ($p<0,05$), lenfosit yüzdesi yüksek, nötrofil yüzdesi ise düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu çalışmada şekillenen non-rejeneratif anemi diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiş (Abranches ve ark. 1991, Ciaramella ve ark. 1997, Koutinas ve ark. 1999, Ikeda ve ark. 2002, Reis ve ark. 2006) olup leishmaniaların kemik iliğini etkilemesi, lenfositleri, plazma hücrelerini ve makrofajların indüklenmesi ve eritrosit sayılarını azaltmasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Semptomatik köpeklerin daha şiddetli anemi gösterdiğini bildirimlerine rağmen (Reis ve ark. 2006), mevcut çalışma bu bulguları doğrulamamaktadır. Anemi parazitin oluşturduğu rahatsızlıklar ve yangısal

reaksiyonlara bağlı olarak immün sistemin etkilenmesiyle de meydana gelmiş olabilmekle birlikte, apati ve halsizlik gibi klasik CanL'nin bazı semptomlarının oluşmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Mevcut çalışmada, pozitif seroloji ve klinik bulguların varlığına göre CanL tanısı yapılan leishmanialı köpeklerde kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak total proteinde ($p<0,05$) ve globulinde ($p<0,01$) artış ve albuminde ($p<0,01$) azalma belirlenmesi daha önceki raporlarla rtuşmektedir (Freeman ve Miller 2010).

LDL-kolesterol kanda kolesterolün esas taşıyıcısıdır ve kolesterolün karaciğerden organlara taşınmasından sorumludur. LDL'nin köpeklerde en fazla konsantrasyonda bulunan lipoprotein ve HDL'nin ise kolesterolün çeşitli organ ve dokulardan karaciğere taşınmasından sorumlu olduğu ve total plazma kolesterolünün %90'ını oluşturduğu bildirilmektedir (Adamu ve ark. 2008, Efrat ve ark. 2009). Bu çalışmada leishmaniozisli köpekler serum lipid profili bakımından sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum trigliserit ve HDL düzeylerinde azalma ($p<0,01$), kolesterol, LDL ve VLDL düzeylerinde artış ($p<0,01$) belirlenmiştir. Köpeklerde visceral leishmanioziste yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyleri Nieto ve ark (1992a) tarafından tanımlanmıştır. İnsan visceral leishmaniozisinde dolaşımdaki lipidlerin düzeyinin de düşük olduğu rapor edilmiştir (Bekaert ve ark. 1992, Bertoli ve ark. 1982, Liberopoulos ve ark. 2002). Mevcut alışma Nieto ve ark. (1992) bildirimleri ile rtuşmektedir.

Köpek visceral leishmaniozisinde lipid profilinin değişmesinden sorumlu olan mekanizmalardan biri de muhtemelen genişleyen dalak ve karaciğerde lipoproteinlerin sekestrasyon ve/veya parçalanmasına bağlı olduğunu, ayrıca, mevcut çalışmada belirlenen istatistiksel olarak kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerindeki artışın; hastalığın gelişmesi sonucu ortaya çıkan çoklu organ yetmezliğinin, karaciğer hastalığının ve konakla parazitin normal kolesterol metabolizmasının etkileşmeye girmesiyle ortaya çıkması olasıdır.

Liberopoulos ve ark. (2002) visceral leishmaniozisli insanlarda plazma lipoprotein profilinin tedavi sonunda hemen hemen normal değere döndüğünü rapor etmişlerdir. Köpeklerde de plazma lipid profilinin belirlenmesi, CanL'inin erken tanısında kullanılabileceğini akla getirmekle birlikte bunu ortaya koymak için ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Leishmaniaların endemik seyrettiği Akdeniz bölgesinde seroprevalansı %5-37 arasında değişmektedir ve hastalığın en önemli rezervuarı köpeklerdir. Canine visceral leishmaniozis dikkati çeken bir hastalık olarak dünyanın çeşitli bölgelerine yayılmaktadır. Köpeklerin şehirlerde pet hayvanı olarak hızla artması ve kırsal kesimlerde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Ülkemizde gerek iklim, gerekse vektör sivrisinekleri yönünden leishmaniaların uygun bir ortam bulması, etkilenmiş köpeklerin çoğunun asemptomatik taşıyıcılar olması ve hastalığın klinik bulgularını göstermemesi bu hastalığı önemini artırmaktadır.

Canine visceral leishmaniozis köpekler ve insanlar için önemli olan zoonoz bir paraziter hastalıktır. Çalışmada leishmaniozisli köpekte total protein ve globulindeki artış ve albumindeki azalma ile lipid profili düzeylerinde hasta köpeklerde meydana gelen değişiklikler hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğunu ve lipid profilinde de belirlenmesi tanıya yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan araştırmada elde edilen verilerin ışığında, leishmaniozisli köpekte serum total protein ve globulindeki artış, albumindeki azalma ile lipid profili düzeylerinde meydana gelen değişimlerin semptomatik köpeklerde enfeksiyonun şiddetini göstermesi, karaciğer hastalığı ve konakla parazitin etkileşmesine bağlı olarak normal kolesterol metabolizmasının etkilendiğinin gösterilmesi bakımından yararlı bir indikatör olabileceği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abranches P, Silva Pereira MC, Conceic-Silva FM, Santos Gomes GM, Janz JG.** Canine leishmaniosis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J. Parasitol*, **1991**, 77:557–561.
2. **Adamu S, Ige AA, Jatau ID, Neils JS, Useh NM ve ark.** Changes in the serum profiles of lipids and cholesterol in sheep experimental model of acute African trypanosomosis. *African J Biotechnology Vol*, **2008**, 7(12), pp. 2090-2098.
3. **Alexander B, Maroli M.** Control of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol*, **2003**, 17:1–18.
4. **Alvar J, Cañavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J.** Canine leishmaniasis. *Adv. Parasitol*, **2004**, 57:1–88.
5. **Baneth G, Schnur LF, Keren E, Aroch I, Zuri G ve ark.** Canine visceral leishmaniasis in central Israel—an emerging zoonosis. *Journal of Israel Veterinary Medicine*. **1997**, 52(1):24.
6. **Baneth G, Shaw SE.** Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet. Parasitol*, **2002**, 106, 315–324.
7. **Barrouin-Melo SM, Larangeira DF, De Andrade Filho FA, Trigo J, Julião FS ve ark.** Can spleen aspirations be safely used for the parasitological diagnosis of canine visceral leishmaniosis? A study on asymptomatic and polysymptomatic animals. *Vet. J*, **2006**, 171:331–339.
8. **Bekaert ED, Dole E, Dubois DY, Bouma ME, Lontie JF ve ark.** Alterations in lipoprotein density classes in infantile visceral leishmaniasis: presence of apolipoprotein SAA. *Eur J Clin Invest*, **1992**, 22:190–199.
9. **Bertoli A, Greco AV, Caputo S, Caradonna P, Grieco A ve ark.** Visceral leishmaniasis presenting with hypertriglyceridaemia. *Lancet*, **1982**, 2:504–505.
10. **Bianciardi P, Fasanella A, Foglia Manzillo V, Trotta T, Pagano A ve ark.** The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis. *Parasitol Res*, **2004**, 93:486–492.
11. **Borja-Cabrera GP, Correia Pontes NN, Da Silva VO, Paraguai De Souza E, Santos WR ve ark.** Long lasting protection against canine kala-azar using FML-QuilA saponin vaccine in an endemic area of Brazil (Sao Goncalo do Amaranto, RN). *Vaccine*, **2002**, 20:3277–3284.
12. **Champe PC, Harvey RA.** *Lippincott's Illustrated Reviews*. **1994**, J.B. Lippincott Company.
13. **Chargui N, Haouas N, Gorcii M, Akrouit Messaidi F, Zribi M ve ark.** Increase of canine leishmaniasis in a previously low-endemicity area in Tunisia. *Parasite*, **2007**, 14:247–251.
14. **Ciaramella P, Oliva G, De Luna L, Gradoni R, Ambrosio L ve ark.** A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*, **1997**, 141:539–543.
15. **Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH.** Drug resistance in leishmaniasis. *Clin. Microbiol*, **2006**, Rev. 19:111–126.
16. **Dantas-Torres F.** Leishmune1 vaccine: the newest tool for prevention and control of canine visceral leishmaniosis and its potential as a transmission-blocking vaccine. *Vet. Parasitol*, **2006**, 141:1–8.
17. **Dantas-Torres F.** The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Vet. Parasitol*, **2007**, 149:139–146.
18. **De Korte PM, Harith AE, Dereure J, Huigen E, Faucherre V ve ark.** Introduction of an improved direct agglutination test for the detection of *Leishmania infantum* infection in southern France. *Parasitol Res*, **1990**, 76:526–30.

19. **Desjeux P.** Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*, **2004**, 27:305–318.
20. **Dujardin JC.** Risk factors in the spread of leishmaniasis: towards integrated monitoring? *Trends Parasitol*, **2006**, 22:4–6.
21. **Efrat M, Rosenblat M, Mahmood S, Vaya J, Aviram M.** Di-oleoyl phosphatidylcholine (PC-18:1) stimulates paraoxonase 1 (PON1) enzymatic and biological activities. *Atherosclerosis*, **2009**, 202:461-469.
22. **Evans DA, Rebelo ME.** *Hand Book of Visceral-Cutaneous Leishmaniasis in the Domestic Dog.* Instituto de Proteccao da Producao Agro-Alimentar Centro Nacional de Proteccao e Controlo Zoo-Sanitario, **1996**. **Ferrer L.** Clinical aspects of canine leishmaniasis, in: International Canine Leishmaniasis Forum. *Proceedings of the Barcelona*, Barcelona, **1999**, pp. 6–10.
23. **Ferrer L.** Skin lesions in canine leishmaniasis. *J. Small Anim. Pract*, **1988**, 29:381–388.
24. **Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M ve ark.** Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of Leishmania infection in kennelled stray dogs. *Vet. Parasitol*, **2006**, 142:142–145.
25. **Fortmann SP, Maron DJ.** Disorders of Lipid Metabolism. *Scientific American Medicine*, **1993**, 9:II:1 – 2.
26. **Freeman KS, Miller MD.** Breitschwerdt EB, Lappin MR. Leishmaniasis in a dog native to Colorado. *J Am Vet Med Assoc*, **2010**, 237(11):1288-91.
27. **García-Alonso M, Blanco A, Reina D, Serrano FJ, Alonso C ve ark.** Immunopathology of the uveitis in canine leishmaniasis. *Parasite Immunol*, **1996a**, 18(12):617-23.
28. **García-Alonso M, Nieto CG, Blanco A, Requena JM, Alonso C ve ark.** Presence of antibodies in the aqueous humour and cerebrospinal fluid during Leishmania infections in dogs. Pathological features at the central nervous system. *Parasite Immunol*, **1996b**, 18(11):539-46.
29. **Gavvani AS, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR.** Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. *Lancet*, **2002**, 360:374–379.
30. **George JW, Nielsen SW, Shively JN, Hopek S, Mroz S.** Canine leishmaniasis with amyloidosis. *Vet Pathol*, **1976**, 13:365-373.
31. **Giunchetti RC, Martins-Filho OA, Carneiro CM, Mayrink W, Marques MJ ve ark.** Histopathology, parasite density and cell phenotypes of the popliteal lymph node in canine visceral leishmaniasis. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **2008**, 121:23–33.
32. **Gomes YM, Paiva Cavalcanti M, Lira RA, Abath FG, Alves LC.** Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. *Vet. J*, **2008**, 175:45–52.
33. **Guarga JL, Moreno J, Lucientes J, Gracia MJ, Peribáñez MA ve ark.** Evaluation of a specific immunochemotherapy for the treatment of canine visceral leishmaniasis. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **2002**, 88:13–20.
34. **Guessous-Idrissi N, Berrag B, Riyad M, Sahibi H, Bichichi M ve ark.** Short report: Leishmania tropica etiological agent of a case of canine visceral leishmaniasis in northern Morocco. *Am J Trop Med Hyg*, **1997**, 57(2):172-173.
35. **Guy M, Bailey W, Snowden K.** Canine leishmaniasis. *Vet Rec*, **1993**, 396.
36. **Hervás Rodríguez J, Mozos E, Méndez A, Pérez J, Gómez-Villamandos JC.** Leishmania infection of canine skin fibroblast in vivo. *Vet Pathol*, **1996**, 33:469-473.
37. **Ikeda-García FA, Lopes RS, Marques FJ, De Lima VM, Morinishi ve ark.** Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi submitted to treatment with meglumine antimoniate. *Vet. Parasitol*, **2007**, 143:254–259.

38. **Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puech MP ve ark.** Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *Med. Vet. Entomol*, **1997**, 11:105–111.
39. **Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, Argyriadis D, Fytianou A ve ark.** *Journal of the American Animal Hospital Association*, **1999**, 35:376–383.
40. **Lemesre JL, Holzmuller P, Cavaleyra M, Gonçalves RB, Hottin G ve ark.** Protection against experimental visceral leishmaniasis infection in dogs immunized with purified excreted secreted antigens of *Leishmania infantum* promastigotes. *Vaccine*, **2005**, 23:2825–2840.
41. **Liberopoulos E, Alexandridis G, Bairaktari E, Elisaf M.** Severe hypocholesterolemia with reduced serum lipoprotein(a) in a patient with visceral leishmaniasis. *Ann Clin Lab Sci*, **2002**, 32:305–308.
42. **Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN.** Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, **1996**, 104:129-135.
43. **Manna L, Reale S, Vitale F, Picillo E, Pavone LM ve ark.** Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Vet. J*, **2008**, 177:279–282.
44. **Marzochi MCA, Coutinho SG, Souza WJS, Toledo LM, Grimald J ve ark.** Canine visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil. Clinical, parasitological, therapeutically and epidemiological findings (1977–1983). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **1985**, 80:349–357.
45. **Miro´G, Gálvez R, Mateo M, Montoya A, Descalzo MA ve ark.** Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Vet. Parasitol*, **2007**, 143:375–379.
46. **Molina R, Miró G, Gálvez R, Nieto J, Descalzo MA.** Evaluation of a spray of permethrin and pyriproxyfen for the protection of dogs against *Phlebotomus perniciosus*. *Vet. Rec*, **2006**, 159:206–209.
47. **Molina R, Lohse JM, Nieto J.** Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. *Vet. Ther*, **2001**, 2:261–267.
48. **Moreira MA, Luvizotto MC, Garcia JF, Corbett CE, Laurenti MD.** Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Vet. Parasitol*, **2007**, 145:245–252.
49. **Naranjo C, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Peña T.** Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniasis. *Vet. Parasitol*, **2005**, 133:37–47.
50. **Nieto CG, Barrera R, Habela MA, Navarrete I, Molina C ve ark.** Changes in the plasma concentrations of lipids and lipoprotein fractions in dogs infected with *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol*, **1992**, 44(3-4):175-82.
51. **Noli C, Auxilia ST.** Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet. Dermatol*, **2005**, 16:213–232.
52. **Oliva G, Scalone A, Foglia Manzillo V, Gramiccia M, Pagano A ve ark.** Incidence and time course of *Leishmania infantum* infections examined by parasitological, serologic, and nested-PCR techniques in a cohort of naïve dogs exposed to three consecutive transmission seasons. *J. Clin. Microbiol*, **2006**, 44: 1318–1322.
53. **Oguz A.** Plazma lipoproteinleri ve ölçüm yöntemleri. In Tokgözoğlu L, ed. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz. *Istanbul ARGOS iletisim ve yayincilik*, **2001**, 30-40.
54. **Otranto D, Paradies P, Lia RP, Latrofa MS, Testini G ve ark.** Efficacy of a combination of 10% imidacloprid/50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennel dogs in an endemic area. *Vet. Parasitol*, **2007**, 144:270–278.

55. Ozbek Y, Oskam L, Ozensoy S, Turgay N, Alkan MZ ve ark. A survey on canine leishmaniasis in western Turkey by parasite, DNA and antibody detection assays, *Acta Tropica*, **2000**, 74:1–6.
56. Ozensoy S, Ozbek Y, Turgay N, Alkan MZ, Gul K ve ark. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg*, **1998**, 59:363-369.
57. Pennisi MG, De Majo M, Masucci M, Britti D, Vitale F ve ark. Efficacy of the treatment of dogs with leishmaniasis with a combination of metronidazole and spiramycin. *Vet. Rec*, **2005**, 156:346–349.
58. Plevraki K, Koutinas AF, Kaldrymidou H, Roumpies N, Papazoglou LG ve ark. Effects of allopurinol treatment on the progression of chronic nephritis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *J. Vet. Intern. Med*, **2006**, 20:228–233.
59. Pumarola M, Brevik L, Badiola J, Vargas A, Domingo M ve ark. Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *J Comp Path*, **1991**, 105:279-286
60. Reis AB, Martins-Filho OA, Teixeira-Carvalho A, Carvalho MG, Mayrink W ve ark. Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. *Research in Veterinary Science*, **2006**, 81:68–75.
61. Saridomichelakis MN, Mylonakis ME, Leontides LS, Billinis C, Koutinas AF ve ark. Periodic administration of allopurinol is not effective for the prevention of canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*) in endemic areas. *Vet. Parasitol*, **2005**, 130:199–205.
62. Slappendel RJ. Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in The Netherlands. *Vet. Quarterly*, **1988**, 10:1–16.
63. Solano-Gallego L, Morell P, Arboix M, Alberola J, Ferrer L. Prevalence of leishmania infantum infection in dogs living in area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. *J Clin Microbiol*, **2001**, 39:560–3.
64. Strauss-Ayali D, Jaffe CL, Burshtain O, Gonen L, Baneth G. Polymerase chain reaction using noninvasively obtained samples, for the detection of *Leishmania infantum* DNA in dogs. *J. Infect. Dis*, **2004**, 189:1729–1733.
65. Tafuri WL, Santos RL, Arantes RM, Gonçalves R, De Melo MN ve ark. An alternative immunohistochemical method for detecting *Leishmania amastigotes* in paraffin-embedded canine tissues. *J. Immunol. Methods*, **2004**, 292:17–23.
66. Vance DE, Vance JE. Ceditorol Biochemistry of lipida and membranes Benjamin/Cummings, **1985**.
67. Vural H, Aksoy N, Ozbilge H. Alterations of oxidative–antioxidative status in human cutaneous leishmaniasis. *Cell Biochem Funct*, **2004**, 22:153–156.
68. Yaşarol Ş. Leishmaniasis. *T. Parazitoloji Derneği Yayını*, **1981**, Yayın No:2.
69. Zuckerman A, Lainson R, Kreier JP. *Parasitic Protozoa*. Vol 1:Chapt 3, Academic Press New York, San Francisco, London. *Leishmania*, **1977**, 57-133.

ÖZGEÇMİŞ

Doğan DALKILINÇ 1985 yılında Gaziantep Nizip ilçesinde doğdu. İlköğretim, orta ve lise öğrenimini Gaziantep'te tamamladı. 2003 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandı ve 2008 yılında mezun oldu. Aynı yıl Eylül ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladı.