**T.C.**

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**CANİNE VİSCERAL LEİSHMANİASİS’TE P DALGA DİSPERSİYONU VE KARDİYAK TROPONİN I KONSANTRASYONU**

**DENİZ NAKİPOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Kerem URAL**

Bu Yüksek Lisans Tezi Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-14036 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2016**

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Deniz NAKİPOĞLU tarafından hazırlanan “*Canine Visceral Leishmanisis*’te P Dalga Dispersiyonu ve Kardiyak Troponin I konsantrasyonu” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

 Tez Savunma Tarihi: 25.11.2015

Üye: Doç. Dr. Kerem URAL Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Serdar PAŞA Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Serkal GAZYAĞCI Kırıkkale Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Liansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ……………tarih ve….. sayılı oturumunda alınan ………….nolu yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

 Enstitü Müdürü

**TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans tez çalışmamda öncelikle bilgi, ilgi, yardım ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Kerem URAL’a teşekkürü bir borç bilirim. Serolojik çalışmalarda yardımlarını esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR’a, saha çalışmalarında beni yalnız bırakmayan Veteriner Hekim Canberk BALIKÇI, Veteriner Hekim Ceren KARAHALLI ve Veteriner Hekim Özden GÜVEN’e, yüksek lisans aşamasında göstermiş oldukları ilgi için İç Hastalıkları ABD öğretim üyeleri Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Serdar PAŞA ile Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ’a, istatistik değerlendirmelerde destek olan Yard. Doç. Hasan ERDOĞAN’a, teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Eğitim sürecim boyunca benden desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan arkadaşım Yard. Doç. Zeynep BOZKAN TATLI’ya ve beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan, destek veren aileme ve sevgili eşim Erman NAKİPOĞLU’ya sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

KABUL ONAY ii

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

RESİMLER DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ .ix

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Etiyoloji 5

2.2. Patogenez 7

2.3. Klinik Bulgular 10

2.4. Kardiyolojik Tutulum 18

2.5. Laboratuvar Bulguları 24

2.6. Tanı 24

2.6.1. Kardiyak Troponinler 25

2.6.2. P Dalga Dispersiyonu 28

3. GEREÇ ve YÖNTEM 30

3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi 30

3.2. İndirekt Floresan Antikor Testi (İFAT) 30

3.2.1. Leishmania Ig G İFAT için Gerekli Malzeme ve Solüsyonların Hazırlanması 30

3.2.2. Testin Yapılışı 31

3.2.3. Sonuçların Yorumlanması 33

3.3. Olguların Gruplara Ayrılması 33

3.4. P Dalga Dispersiyonuna Yönelik EKG Uygulamaları 35

3.5. Laboratuvar Muayeneleri 38

3.5.1. Fiziksel ve Hematolojik Muayeneler 38

3.5.2. Serum Kardiyak Troponin I Konsantrasyonu 38

3.6. İstatistiksel Analiz 38

4. BULGULAR 39

4.1. Kardiyak Troponin I Analiz Sonuçları 39

4.2. İFAT Analiz Sonuçları 40

4.3. P Dalga Dispersiyonunun Dağılımı 40

5. TARTIŞMA 46

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52

KAYNAKLAR 53

EKLER 72

ÖZGEÇMİŞ 73

**SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

|  |  |
| --- | --- |
| AF | : Atriyal Fibrilasyon |
| ALP | : Alkalen Fosfataz |
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| CK | : Kreatin Kinaz |
| CL | : Kutanöz Leishmaniasis |
| CTn ICTnT | : Kardiyak Troponin I: Kardiyak Troponin T |
| CVL | : Köpek Visseral Leishmaniasis |
| DCL | : Diffuz Deri Leishmaniasis |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| ELİSA | : Enzyme-Link Immunosorbent Assay |
| GGT | : Gama-Glutamil Transferaz |
| IFAT | : İmmunofloresans Antikor Testi |
| IK | : İmmun-kompleks |
| LD | : Laktat Dehidrogenaz |
| MCLPD | : Mukokutanoz Leishmaniasis: P Dalga Dispersiyonu |
| PKDL | : Post-Kala-Azar-Dermal Leishmaniasis |
| PZRSHVL  | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Sistemik Hipertansiyon: Visseral Leishmaniasis |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Şekil 1.** | Leishmaniasisin olası sonuçları  | **8** |
| **Şekil 2.** | P dalga dispersiyonu (Pd). P dalgasının başlangıç (p on), bitiş noktaları (p off) | **37** |
| **Şekil 3.** | P dalga dispersiyonu (Pd) ölçümü | **37** |
| **Şekil 4.** | Kardiyak Troponin I konsantrasyonunun gruplar arası dağılımına ilişkin kutu grafiği (box plot) Kruskal-Wallis test p=0.145 | **39** |
| **Şekil 5.** | Pd’nu sonuçlarının gruplar arası dağılımına ilişkin kutu grafiği (box plot) Kruskal Wallis Test p=0,042 | **40** |

**RESİMLER DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Resim 1.** | İnsanlarda Leishmania hastalığının çeşitli klinik görünümü | **4** |
| **Resim 2.** | Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da tespit edilmiş bir CVL olgusu | **4** |
| **Resim 3.** | *Leishmania* *sp.* Taşıyan kum sineği | **6** |
| **Resim 4.** | *Leishmania* *sp*. Promastigot formu | **6** |
| **Resim 5.** | *Leishmania sp.* amastigot formu | **6** |
| **Resim 6.** | Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD’da tespit edilmiş bir CVL olgusu ve klinik görünümü | **15** |
| **Resim 7.** | Kalpte parazitize makrofajların içerisinde *Leishmania sp*. Antijenleri | **19** |
| **Resim 8.** | CVL ile poliseptomatik olarak enfekte Presa Canario ırkı bir köpekte travma anamnezi bulunmayan, kuyrukta ülseratif, kanamalı, kabuklu ve alopesik lezyonlar mevcut | **34** |
| **Resim 9.** | CVL ile poliseptomatik olarak enfekte Presa Canario ırkı bir olgu. Ön ayakta travma anamnezi bulunmaksızın eksfoliatif dermatitis mevcut . | **34** |
| **Resim 10.** | CVL ile oligoseptomatik olarak enfekte Presa Canario ırkı bir köpek, arka bacakta eritematöz zemin üzeinde demarkasyon gösteren ülseratif lezyon görünmekte | **35** |
| **Resim 11.**  | CVL ile aseptomatik olarak enfekte Bull terrier ırkı köpek | **35** |
| **Resim 12.** | Saha koşullarında EKG uygulamasına hazırlık | **36** |

**TABLOLAR DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tablo 1.** | Türkiyenin farklı bölgelerinde köpeklerde *L. infantum* enfeksiyonunun seroprevalansı | **3** |
| **Tablo 2.** | CVL’de klinik görünüme ait sınıflandırma | **11** |
| **Tablo 3.** | CVL’de görülen başlıca klinik bulgular ve görülme sıklıkları | **16** |
| **Tablo 4.** | CVL’de vücut bölgelerine göre klinik bulgular | **17** |
| **Tablo 5.** | Farklı çalışmalarda köpeklerde saptanan cTnI sonuçları | **26** |
| **Tablo 6.** | Master Blok Sulandırım plağı PKS: pozitif kontrol serumu, NKS: negatif kontrol serumu | **32** |
| **Tablo 7.** | Lamlara serum konuluş sırası | **32** |
| **Tablo 8.** | Kontrol grubu olgularda demografik bilgiler; ırk, cinsiyet, yaş dağılımı, İFAT titreleri, cTnI konsantrasyonu ile Pd ölçümü | **41** |
| **Tablo 9.** | Asemptomatik gruptaki olgularda demografik bilgiler; ırk, cinsiyet, yaş dağılımı, IFAT titreleri, cTnI konsantrasyonu ile Pd ölçümü. | **42** |
| **Tablo 10.** | Oligosemptomatik gruptaki olgularda demografik bilgiler; ırk, cinsiyet, yaş dağılımı, İFAT titreleri, cTnI konsantrasyonu ile Pd ölçümü | **43** |
| **Tablo 11.**  | Polisemptomatik gruptaki olgularda demografik bilgiler; ırk, cinsiyet, yaş dağılımı, IFAT titreleri, cTnI konsantrasyonu ile Pd ölçümü | **44** |
| **Tablo 12.** | CVL’li köpeklerde cTnI ve Pd’nuna ait ortalama ve standart sapma verileri | **45** |

**ÖZET**

**CANİNE VİSCERAL LEİSHMANİASİS’TE P DALGA DİSPERSİYONU VE KARDİYAK TROPONİN I KONSANTRASYONU**

**Nakipoğlu D. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2016.**

Canine Visceral Leishmanisis (CVL); eski dünya ülkelerinde *Leishmania infantum*’un (*L. infantum)* neden olduğu, kronik seyirli çoğunlukla ölümcül sistemik bir hastalıktır. Enfeksiyonda köpekler hem rezervuar hem de konak olarak rol oynamaktadır. Bu yönüyle enfekte köpekler gerek insan gerekse de diğer köpeklerin sağlığını tehdit etmektedir. *L. infantum* ile enfekte köpeklerde diğer organ ve sistemlerin etkilenmesi yanında güncel literatürlerde kardiyak tutulumun da şekillendiği rapor edilmektedir. Bu çalışma CVL’li köpeklerde evrelere göre 12 lead bilgisayarlı elektrokardiyografi ile saptanan Pd kullanılarak atriyal ileti süresinin ölçülmesi ve yine kardiyak troponin I (CTnI) seviyesinin ölçülmesiyle olası kardiyolojik hasarın klinik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı.

Araştırmanın hayvan materyalini hipotrikozis, perioküler alopesi, kilo kayıbı, onikogripozis, deri lezyonları (yaygın kepeklenme, alopesi ile uyumlu eksfoliatif dermatitis) ve/veya anoreksi, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi klinik bulgulardan bir ya da birkaçını gösterdiği için getirilen her iki cinsiyetten ve çeşitli yaş gruplarından 24 köpek oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırma, CVL’li köpeklerde ise kardiyak hasar varlık, nitelik ve düzeylerinin belirlenmesine yönelik 12 lead bilgisayarlı EKG cihazıyla değerlendirmeler [(istirahat halinde 1 mV/cm amplitüdünde ve 50 mm/sn hızında) (Pd ölçümü)] ile birlikte tür spesifik ticari test kiti kullanılarak serum CTnI konsantrasyonu ölçüldü.

CVL ile infekte (IFAT pozitif) ve farklı klinik bulgular gösteren/göstermeyen 18 köpek, 3 farklı gruba (n=6) ayrılarak; I. grupta yukarıda sözü edilen klinik bulgulardan yalnızca birini gösterenler (oligosemptomatik), II. grupta multiple ya da çok sayıda klinik bulgu gösterenler (polisemptomatik), III. grupta asemptomatik köpekler çalışma kapsamına alındı. IV. grupta CVL yönünden negatif ve herhangi bir hastalık tablosu bulunmayan sağlıklı köpekler yer aldı.

Yüksek düzeyde cTnI konsantrasyonu polisemptomatik köpeklerin tamamında olmak üzere, toplam olarak CVL ile infekte 10/18 köpekte saptandı. Kontrol grubu olguların tamamında cTnI seviyelerinin referans aralıklarda [<0,03 ng/dL] seyrettiği belirlendi. Gruplar arası karşılaştırıldığında kontrol ile hasta olgular arasında (p>0,05) istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı. Ortalama±standart sapma Pd değerinin kontrol grubunda 22,76±3,12, asemptomatik grupta 22,03±0,80, oligosemptomatik grupta 22,73±0,80 ve polisemptomatik olguların ise 25,67±1,41 aralığında olduğu belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmada polisemptomatik grup ile; kontrol (p=0,026), asemptomatik (p=0,012), oligosemptomatik (p=0,027) gruplar arasında belirgin bir farklar mevcuttu.

Gerek miyokarditis, gerekse aritmiler Leishmaniasisli hem insan hem de köpeklerde meydana gelebildiğinden EKG değişiklikleri, özellikle Pd ile cTnI konsantrasyonlarının bir arada değerlendirilmesi elzemdir. Bu çalışmada her iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi, özellikle de CVL ile enfekte köpeklerde evrelere göre yapılan değerlendirme oldukça önemlidir. İnsan hekimliğinde miyokardiyal işemi ve nekrozisin saptanmasında serum cTnI konsantrasyonlarının önemli bir belirteç olarak kullanılmakta, primer veya sekonder kardiyak bozukluğu bulunan hayvanlarda da yüksek sensitivite ve spesifitiveye sahip olduğuda bildirilmektedir. Çalışmamızda cTnI konsantrasyonları gruplar arası karşılaştırıldığında kontrol ile hasta olgular arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmasa da, bireysel anlamdaki artışların hastalığa bağlı muhtemel miyokarditise yorumlanabileceği düşünüldü. Yine bu çalışmada 6 farklı derivasyonda (I,II, III, aVR, aVL, aVF) özellikle polisemptomatik köpeklerde belirlenen ort. Pd değerinin kontrol grubuna oranla arttığı, ancak sağlıklı köpeklerde bildirilen ortalama Pd göre normal sınırlarda kabul edilebileceği görünmektedir. Ancak çalışmamızda her grupta 6’şar enfekte köpek bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda daha fazla sayıda olgu üzerinde araştırma yapılması gerekliliği açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanin Visseral Leishmaniasis, Kardiyak Troponin I, Köpek, P Dalga Dispersiyonu.

**ABSTRACT**

**P WAVE DISPERSION AND CARDIAC TROPONIN I CONCANTRATION IN CANINE VISCERAL LEISHMANIASIS**

**Nakipoğlu D. Adnan Menderes University The Graduate School Of Health Sciences**

**Veterinary Master Of Science Program Thesis, Aydın, 2016.**

Canine Visceral Leishmanisis (CVL) is mostly fatal chronic systemic disease caused by *Leishmania infantum (L. infantum)* in the Old World countries. In infection, dogs plays both host and reservoir role. By this context, infected dogs are a threat to both people and other dogs. In dogs infected with *L. infantum,* cardiac involvement in addition to the other affected organs and systems were also reported in the updated literatures. In the present study, the aim was to clinically evaluate the probable cardiac damage in dogs with CVL according to its stage via measuring atrial conduction time by use of Pd determined within computerized electrocardiography and cardiac troponin I (CTnI) level.

A total of 24 dogs, of both sexes and various ages, referred with one or more of the clinical findings such as hypertrichosis, periocular alopecia, weight loss, onychogryphosis, skin lesions (severe scaling, exfoliative dermatitis compatible with alopecia) and/or anorexia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly. In the healthy control group for comparison and in dogs with CVL to determine presence, nature and level of cardiac damage, the evaluations were performed with computerized 12-lead ECG device [(1 mV/cm amplitude in resting and 50 mm/sec) (Pd measurement)] and serum CTnI concentrations were measured by using species specific commercial test kit.

Eighteen dogs infected with CVL (IFAT positive) with/without different clinical sign were enrolled into three different groups (n=6); of the above mentioned clinical sign, to those of which with single clinical sign (oligosymptomatic) were included in the group I; those with multiple or several clinical signs (polysymptomatic) were included in the group II; and asymptomatic dogs were included group III. CVL-negative healthy dogs without any disease were left in group IV.

High levels of cTnI concentration were detected in 10 of 18 dogs infected CVL with all polysymptomatic dogs. In all cases of the control group, cTnI levels were in the reference range [<0.03 ng/dL]. Even the comparison of each groups, no statistically significance (p>0.05) was found between CVL positive and control dogs. Mean ± standard deviation of Pd values were 22.76±3.12, 22.03±0.80, 22.73±0.80 and 25.67±1.41 in the control group, asymptomatic group, oligosymptomatic group, and polysymptomatic group, respectively. In comparison between groups, polysymptomatic group was significantly different than control (p = 0.026), asymptomatic (p = 0.012) and oligosymptomatic (p = 0.027) groups.

As myocarditis and arrhythmias may occur in both humans and dogs with Leishmaniasis, in an attempt to evaluate ECG changes, especially assessing combination of Pd and cTnI concentration, is essential. In this study, the evaluation of this two parameters together, especially the assessment made according to stages in infected dogs CVL, is important. In human medicine, serum cTnI concentrations is used as an important marker to detect myocardial ischemia and necrosis, and it may also be reported that this parameter have high sensitivity and specificity in animals with primary or secondary cardiac disorders. Although a statistically significant difference was not found between CVL positive and control dogs in the present study, it was suggested that the individual increase may be associated with myocarditis due to disease. Besides, it may be claimed that the mean Pd values determined in especially polysymptomatic dogs was higher compared to the control group, whereas this may be accepted in the reference ranges based on mean Pd values reported in healthy dogs. However considering infected dogs population as 6 in each group, it may be safely claimed that further investigations regarding greater number of cases the may be warranted.

**Keywords:** Canine Visceral Leishmaniasis, Cardiac Troponin I, Dog, P Wave Dispersion, EKG