

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI AYDIN**

**EHRLİCHİOSİSLİ KÖPEKLERİN KLİNİK DEDEĞERLENDİRMESİNDE**

**DEĞERLENDİRMESİNDE C-REAKTİF PROTEİN**

**KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**Şerif FIRAT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

**Prof. Dr. Serdar PAŞA**

**AYDIN -2023**

**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**Ehrlichiosisli Köpeklerin Klinik Değerlendirilmesinde**

**C-Reaktif Protein Kullanımının Araştırılması**

**ŞERİF FIRAT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Serdar PAŞA**

**AYDIN–2023**

# KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Şerif FIRAT tarafından hazırlanan “Ehrlichiosisli Köpeklerin Klinik Değerlendirilmesinde C-Reaktif Protein Kullanımının Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/08/2023

ÜYE (TD): Prof. Dr. Serdar PAŞA…………… Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE: Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN………… Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE: Doç. Dr. Songül ERDOĞAN ……………Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ÜYE:Dr.Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI.............……………….. Harran Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü 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. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

# TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve öğretimim boyunca her türlü akademik bilgisini benden esirgemeyen, zamanın ilerisinde düşünceleri, hayranlık uyandıran mesleki profesyonelliği ve tecrübesiyle, tanışmaktan ve kendisiyle çalışma imkanı bulmaktan mutluluk duyduğum çok kıymetli, saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA’ ya mesleğe ilk adımlarımı attığım bu üç yıllık süreçte bana kattığı donanımlı bilgiler, gösterdiği saygı ve sevgi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte akademik bilgi ve tecrübesini bizlerden esirgemeyen, her türlü sorunumda beni sabırla dinleyen, yardımcı olmaya çalışan bunları yaparken de sevgi ve sabrını hiç eksik etmeyen güzel tebessümüyle hatırlayacağım, odasının kapısını her an heyecanla çalmak isteyeceğim çok kıymetli saygıdeğer hocam Sayın Doç Dr. Hasan ERDOĞAN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a

Başta tez çalışmam olmak üzere üç yıllık süreçte akademik bilgi ve birikimleriyle yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kerem URAL ve Doç. Dr. Mehmet GÜLTEKİN’ e

Yüksek lisans eğitimimi tamamlamamda şüphesiz en büyük katkıyı sağlayan aileme saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

[KABUL VE ONAY i](#_Toc144203035)

[TEŞEKKÜR ii](#_Toc144203036)

[İÇİNDEKİLER iii](#_Toc144203037)

[SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v](#_Toc144203038)

[RESİMLER DİZİNİ vi](#_Toc144203039)

[TABLOLAR DİZİNİ vii](#_Toc144203043)

[ŞEKİLLER DİZİNİ viii](#_Toc144203044)

[1.GİRİŞ 1](#_Toc144203045)

[2. GENEL BİLGİLER 2](#_Toc144203046)

[2.1.Köpeklerde Ehrlichiosis 2](#_Toc144203047)

[2.1.1.Etiyoloji 2](#_Toc144203048)

[2.1.2. Epidemiyoloji 2](#_Toc144203049)

[2.1.3. Risk Faktörleri 8](#_Toc144203050)

[2.1.4. Yaşam Döngüsü 9](#_Toc144203051)

[2.1.5. Patojenite 10](#_Toc144203052)

[2.1.6. Klinik Belirtiler 11](#_Toc144203053)

[2.1.7. Klinik Patoloji 12](#_Toc144203054)

[2.1.8. Teşhis 13](#_Toc144203055)

[2.1.8.1. Mikroskopi 13](#_Toc144203056)

[2.1.8.2. Seroloji 14](#_Toc144203057)

[2.1.8.3. Moleküler 15](#_Toc144203058)

[2.1.9. Tedavi 15](#_Toc144203059)

[2.1.10. Takip 16](#_Toc144203060)

[2.1.11. Önleme ve Kontrol 17](#_Toc144203061)

[2.2. Akut Faz Proteinleri ve CRP 18](#_Toc144203062)

[2.2.1. Akut Faz Tepkisi 18](#_Toc144203063)

[2.2.1.1. Akut Faz Reaksiyonu ve Enflamatuvar Süreç 18](#_Toc144203064)

[2.2.2. Akut Faz Proteinleri 19](#_Toc144203065)

[2.2.2.1. Bazı Başlıca Akut Faz Proteinleri 20](#_Toc144203066)

[2.2.1.1.1. Serum Amiloid A 20](#_Toc144203067)

[2.2.2.1.2. Haptoglobin 20](#_Toc144203068)

[2.2.2.1.3 C-Reaktif Protein 22](#_Toc144203069)

[2.2.2.2. Türkiye Veteriner Hekimliğinde Akut Faz Proteinlerinin Klinik Önemi 23](#_Toc144203070)

[2.2.2.3. Türkiye'de Akut Faz Proteinlerini Değerlendiren Bazı Patoloji Çalışmaları 25](#_Toc144203072)

[2.3. Köpeklerde Enfeksiyöz Hastalıklarda CRP Önemi 25](#_Toc144203073)

[2.3.2. Veteriner Hekimlikte Bulunan Klinik Kaynaklar 27](#_Toc144203074)

[2.3.3. Sağlıklı Köpeklerde CRP Konsantrasyonları 29](#_Toc144203075)

[2.3.4. Fiziksel Egzersiz 30](#_Toc144203076)

[2.3.5. Bakteriyel ve Viral Etiyoloji Hastalıkları 32](#_Toc144203077)

[2.3.6. Paraziter Etiyoloji Hastalıkları 34](#_Toc144203078)

[2.3.7. Cerrahi Yaklaşımlar 35](#_Toc144203079)

[2.3.8. Ortopedik Hastalıklar 36](#_Toc144203080)

[2.3.9. Otoimmün Hastalıklar 37](#_Toc144203081)

[2.3.10. Neoplazi 38](#_Toc144203082)

[2.3.11. Diğer Hastalıklar 39](#_Toc144203083)

[3. GEREÇ VE YÖNTEM 41](#_Toc144203084)

[3.1.Gereç 41](#_Toc144203085)

[3.1.1.Hayvan Materyali 41](#_Toc144203086)

[3.1.2.Hayvan Muayenesi ve Gruplandırma Protokolü 41](#_Toc144203087)

[3.1.3.Kan Örneklerinin Toplanması 42](#_Toc144203088)

[3.2.Yöntem 42](#_Toc144203089)

[3.2.1. Klinik Skorlama 43](#_Toc144203090)

[3.2.3.Serum CRP Düzeyinin Belirlenmesi 44](#_Toc144203091)

[3.2.4. İstatistiksel Analiz 44](#_Toc144203092)

[4. BULGULAR 45](#_Toc144203093)

[4.1. Hayvanların Demografik Dağılımı ve Klinik Bulguları 45](#_Toc144203094)

[4.2. Serum CRP Düzeyleri 51](#_Toc144203095)

[4.3. Serum CRP ve Klinik Bulgular Arasındaki İlişki 51](#_Toc144203096)

[5. TARTIŞMA 53](#_Toc144203097)

[6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60](#_Toc144203098)

[KAYNAKLAR 61](#_Toc144203099)

# SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|  |  |
| --- | --- |
| **µg/dl** | **:** Mikrogram/ desilitre |
| **µg/ml** | **:** Mikrogram/ mililitre |
| **APP** | :Akut Faz Proteini |
| **APR** | **:** Akut Faz Reaksiyonı |
| **BUN** | **:** Kan Üre Nitrojeni |
| **CRP** | **:** C-Reaktif Protein |
| **ELISA** | **:** Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi |
| **HME** | **:** İnsan Monositik Ehrlichiosis |
| **Hp** | **:** Haptoglobulin |
| **IgG** | **:** İmmunglobulin G |
| **IL-1** | **:** İnterlökin-1 |
| **IL-6** | **:** İnterlökin-6 |
| **IMHA** | **:** Immun Aracılı Hemolitik Anemi |
| **KME** | **:** Köpek Monositik Ehrlichiosis |
| **LPS** | **:** Lipopolisakkarit |
| **PCR** | **:** Polimerize Zincir Reaksiyonu |
| **PCV** | **:** Hematokrit |
| **SAA** | **:** Serum Amiloid A |
| **TNF-α** | **:** Tümör Nekroz Faktör-α |
| **WBC** | **:** Beyaz Kan Hücresi |
|  |  |

# RESİMLER DİZİNİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Resim 1. | Çalışmadaki vakalardan kan örneklerinin alınması ..................................... | 42 |

# TABLOLAR DİZİNİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tablo 1.** | Güney ve Doğu Asya ülkelerinde yürütülen köpeklerde ehrlichiosis ile ilgili yaygınlık çalışmaları.......................................................................................... | 4 |
| **Tablo 2.** | Güney ve Doğu Asya ülkelerinde ehrlichiosis taşıdığı bildirilen kene türleri.................................................................................................................. | 9 |
| **Tablo 3.** | Serum amiloid A yükselmesine yol açan hastalıklar........................................ | 21 |
| **Tablo 4.** | Haptoglobulin yükselmesine yol açan hastalıklar............................................. | 22 |
| **Tablo 5.** | CRP yükselmesine yol açan hastalıklar............................................................. | 23 |
| **Tablo 6.** | Türkiye'de hayvanlar üzerinde yapılan bazı akut faz reaksiyon çalışmaları..... | 24 |
| **Tablo 7.** | Çeşitli hastalıklardaki CRP konsantrasyon değerleri......................................... | 27 |
| **Tablo 8.** | Klinik değerlendirme formu.............................................................................. | 43 |
| **Tablo 9.** | Demografik ve klinik verilerin frekans analizleri (% dağılım) ile tanımlayıcı istatistiksel verileri (ortalama ± standart sapma)............................................... | 49 |
| **Tablo 10.** | Klinik bulgular ve CRP arasındaki Pearson korelasyon katsayıları.................. | 52 |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Şekil 1. | Doğu ve Güney Asya' nın farklı ülkelerinde bildirilen köpeklerde ehrlichiosisten sorumlu ana vektör ve prevalans yüzdesi................................... | 3 |
| Şekil 2. | Türkiye'de bölgelere göre hayvanlarda akut faz proteinleri üzerine yapılan çalışma sayıları..................................................................................................... | 23 |
| Şekil 3. | CRP dahil akut faz yanıtını indükleyen faktörler............................................... | 26 |
| Şekil 4. | CRP'nin bazı biyolojik fonksiyonları.................................................................... | 26 |
| Şekil 5. | Hasta ve Ehrlichiosisli köpeklerde takip edilen klinik bulguların yüzde dağılımı................................................................................................................. | 46 |

**ÖZET**

EHRLİCHİOSİSLİ KÖPEKLERİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİNDE

C-REAKTİF PROTEİN KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

**Fırat Ş. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2023.**

**Amaç:** Bu tez çalışmasında ehrlichiosisli köpeklerde CRP düzeylerinin belirlenmesi ve CRP ile çeşitli klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamına Ehrlichiosisli (n=20) ve sağlıklı (n=10) köpek olmak üzere toplamda 30 köpek dahil edildi. Tüm hayvanlarda, klinik skorlamalar ve serum CRP düzeyleri belirlendi.

**Bulgular:** CRP’ nin enfekte köpeklerde (89.75 ± 16.55) ile sağlıklılara kıyasla (4 ± 0.00) yüksek *(p = 0.000*) seyrettiği görüldü. Ayrıca ehrlichiosisli köpeklerin CRP düzeyleri ile klinik bulgulardan yalnızca letarji (r = -0.524, p = 0.018) ve peteşi / ekimoz (r = -0.467, p = 0.038) ile istatiksel olarak anlamlı korele bulundu.

**Sonuç:** Ehrlichiosisli köpeklerde CRP artışı ve klinik semptomların yangı ile ilişkili olarak değiştiği ancak daha fazla örneklem ile konunun araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Ehrlichioisis, CRP, Klinik görünüm

**ABSTRACT**

INVESTIGATION OF THE USE OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE CLINICAL EVALUATION OF DOGS WITH EHRLICHIOSİS

**Fırat Ş. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Program, Master Thesis, Aydın, 2023.**

**Objective:** In this thesis, it was aimed to determine the CRP levels in dogs with ehrlichiosis and to evaluate the relationship between CRP and various clinical findings.

**Material and Methods:** A total of 30 dogs, including Ehrlichiosis (n = 20) and healthy (n = 10) ones, were enrolled in the study. Clinical scores and serum CRP levels were determined.

**Results:** CRP was found to be higher (*p = 0.000*) in infected dogs (89.75 ± 16.55) compared to healthy ones (4 ± 0.00). Additionally, CRP levels of dogs with ehrlichiosis were statistically significant correlated with clinical findings only with lethargy (*r = -0.524, p = 0.018*) and petechiae / ecchymosis (*r = -0.467, p = 0.038*).

**Conclusion:** It was concluded that increased CRP and variation of clinical symptoms were related to inflammation in dogs with ehrlichiosis, but this subject could be investigated with more samples.

**Key words:** Clinical findings, CRP, Ehrlichiosis

# 1.GİRİŞ

Ehrlichiosis kenelerle taşınabilen, tedavi edilmediği takdirde hem insanlarda hem de hayvanlarda ölümcül seyredebilen zoonotik bir hastalıktır (Diniz ve diğerleri, 2008; Mylonakis ve diğerleri, 2014; Lachungpa ve diğerleri, 2020; Pasa ve diğerleri, 2017; Ziliani ve diğerleri, 2019). Dünyanın farklı bölgelerinde %2,2 ile %70 arasında görüldüğü tespit edilmiştir. Ehrlichia ile enfekte köpeklerde ateş, depresyon, letarji, anoreksi, kilo kaybı, göz-burun akıntısı, dispne, lenfadenopati, splenomegali, ekstiremiteler ve skrotumda ödem, kanama eğiliminin artması, deri ve mukozal membranlarda peteşi, ekimoz ve epistaksis gibi klinik bulgular görülebilir (Mylonakis ve diğerleri, 2010; Tuna ve diğerleri, 2019). Köpeklerde hastalıkla ilişkili laboratuvar bulgularında ise trombositopeni, anemi ve lökopeni gözlenmektedir (Breitschwerdt, 2014; Castro ve diğerleri, 2004; Dagnone ve diğerleri, 2003; Kuehn ve Gaunt, 1985). Köpeklerde ehrlichliosisin virülan aşaması, böbrek yetmezliği, akut pankreatit, miyokard hasarı, immün aracılı hemolitik anemi ve kanama bozukluğu gibi hipovolemik şoka veya yaygın intravasküler koagülopatiye yol açan birçok komplikasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Diniz ve diğerleri, 2008; Mylonakis ve diğerleri, 2014 ; Lachungpa ve diğerleri, 2020; Silva ve diğerleri, 2016; Pasa ve diğerleri, 2017; Ziliani ve diğerleri, 2019). Bu ciddi komplikasyonlar, sitokinler, akut faz proteini, nitrik oksit ve oksidatif stres gibi çeşitli inflamatuar aracılarla ilişkilidir ve sistemik bir inflamatuar yanıt sendromu ile sonuçlanır. Bu nedenle, bu hastalığın uygun bir şekilde tanı ve tedavisi için inflamasyonun yoğunluğunu değerlendirmek ve hastalığın şiddetini belirleyebilmek için önemlidir (Gommeren ve diğerleri, 2018; Shimada, 2002). Ayrıca karaciğer tarafından üretilen ve salınan akut faz proteinleri, özellikle C - reaktif protein (CRP) de inflamatuar hastalıkların klinik teşhisinde ve takibinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin akut inflamatuar süreçler ve enfeksiyona karşı konakçı yanıtları sırasında önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (Sproston ve Ashworth, 2018).

Bizim çalışmamızda ehrlichiosisli köpeklerde CRP düzeylerinin belirlenmesi, CRP ile çeşitli klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve CRP’ nin prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1.Köpeklerde Ehrlichiosis

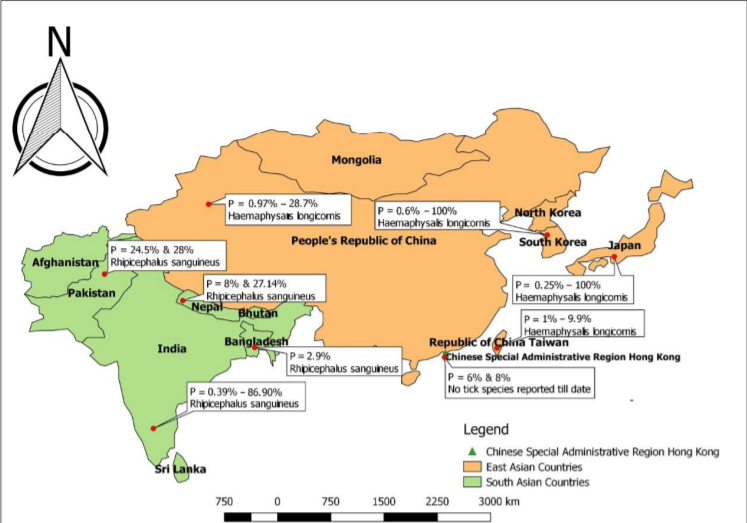
### 2.1.1.Etiyoloji

Köpeklerde ehrlichiosise, Ehrlichia cinsinin (Rickettsiales takımı, Anaplasmataceae familyası) gram negatif, zorunlu hücre içi, pleomorfik bakterilerinin sebep olduğu bilinmektedir. Ehrlichiosise; *E. canis, E. chaffeensis, E. ewingii* ve potansiyel olarak *E. ruminatum'*un neden olduğu neden olduğu bilinmektedir. Bu organizmalar lökositofilik bakteriler olarak kabul edilir ve dolaşımdaki monosit ve doku makrofajlarının sitoplazmik vakülleri içinde çoğalırlar (Chakrabarti, 2012). *Ehrlichia canis*, köpekleri enfekte ettiği kabul edilen ilk türdür ve köpek monositik ehrlichiosis'in (KME) başlıca nedenidir (Donatien ve Lestoguard, 1935; Neer ve diğerleri, 2002; Sainz ve diğerleri, 2015). İnsan monositik ehrlichiosis'in nedeni olan *Εhrlichia chaffeensis*, son zamanlarda köpeklerde E. canis'in neden olduğu hastalıktan ayırt edilemeyen, seyrek görülen bir klinik hastalık nedeni olarak ortaya çıkmıştır (Breitschwerdt ve ark, 1998; Kordick ve ark, 1999; Nair ve ark, 2016). *Εhrlichia ewingii*, köpek granülositik ehrlichiosis'in nedenidir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998; Goodman ve diğerleri, 2003). Sığırlarda hidroperikardiyumun nedeni olan *E. ruminantium*, *E. canis* için negatif serolojik ve moleküler testler bağlamında, sağlıklı köpeklerin veya ehrlichiosis'i düşündüren semptomlarla gelen köpeklerin kanında moleküler olarak tespit edilmiştir (Allsopp ve Allsopp, 2001).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Ehrlichiosis, küresel öneme sahip bir hastalıktır, ancak alt tropikal ve tropikal bölgelerde daha yaygındır. Ancak bazı durumlarda hastalığın kronik olması nedeniyle doğru coğrafi dağılımı belirlenememektedir. Bunun nedeni, klinik belirtilerin patojeni taşıyan kenelerin ilk ısırmasının ardında yıllar geçse bile köpeklerin endemik olmayan ülkelere seyahat etmesinden sonra ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir (Neer, 1998). Farklı teşhis yöntemleri dayanarak yapılan çalışmlarda, Güney ve Doğu Asya'daki prevalans % 0.0 (Güney Kore) ila % 86.9 (Hindistan) arasında değiştiği tespit edilmiştir(Kottadamane ve diğerleri, 2017; Truong ve diğerleri, 2021). Güney ve Doğu Asya' nın farklı ülkelerindeki köpeklerle ilgili tüm Ehrlichia spp.’nin yaygınlık yüzdesi Tablo 1 'de sunulmaktadır. Şekil 1, farklı bölgelerde Ehrlichiosis prevalansını göstermektedir.

Genel olarak, üç Ehrlichia spp. (*E. canis, E. ewingii* ve *E. chaffeensis*) köpekleri enfekte etmede rol oynar (Inokuma ve diğerleri, 2004). Bununla birlikte, Japonya'da kene ve *Ehrlichia spp.* daha belirgindir. *Rhipicephalus sanguine*us yerine, *Haemaphysalis longicornis* hastalık yayılımından sorumlu en sık bulunan kene türü olduğu bildirilmektedir (Shibata ve diğerleri, 2000). Son zamanlarda, *E. chaffeensis* ile filogenetik olarak yakın ilişki gösteren *Ixodes ovatus* kenelerinde yeni bir Ehrlichia türü bulundu (Galay ve diğerleri, 2018). Benzer şekilde, *Rhipicephalus sanguineus* Kore' de nadiren bulunur. Bunun yerine Kore köpeklerinde bulunan en yaygın kene türleri *H. longicornis* ve *Haemaphysalis flava*' dır (Yu ve diğerleri, 2008). *H. longicornis*, hayvanlar ve insanlarla yakın ilişki içinde bulunduğu için zoonotik öneme de sahiptir (Bell ve diğerleri, 2012). *Amblyomma americanum, E. chaffe*ensis enfeksiyonunda yer alan ana vektör olmasına rağmen, *Haemaphysalis yeni*, t*estudinarium*, *Ixodes ricinus* ve *H. Flava*’ da rezervuar olarak izole edilmiştir (Huggins ve diğerleri, 2019; Nyindo ve diğerleri, 1980; Rani ve diğerleri, 2011).



Şekil 1. Doğu ve Güney Asya' nın farklı ülkelerinde bildirilen köpeklerde ehrlichiosisten sorumlu ana vektör ve prevalans yüzdesi. (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022)

Tablo 1. Güney ve Doğu Asya ülkelerinde yürütülen köpeklerde ehrlichiosis ile ilgili yaygınlık çalışmaları.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ülke** | **Örnek** | **Etken** | **Teşhis Metodu** | **Prevalans (%)** | **Referans** |
| Pakistan | Kan | *E. canis* | PCR | 28(42 / 151) | Malik ve diğerleri, (2018) |
| Pakistan | Kan | *E. canis* | PCR | 24.5 (15 / 49) | Iatta ve diğerleri, (2021) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 8 (12 / 50) | Kalaivanan ve diğerleri,, (2020) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 8.4 (80 / 833) | Behera ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Kene | *E. canis* | PCR | 16.9 | Manoj ve diğerleri, 2020 |
| Hindistan | Kene | *E. canis* | PCR | 16.1 | Manoj ve diğerleri, 2020 |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 30 (18 / 60) | Bai ve diğerleri, 2017 |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 41.59 (89 / 214) | Milanjeet ve diğerleri, (2014) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | Mikroskopi | 14.25 (12 / 84) | Kottadamane ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | ELISA | 86.9 (73 / 84) | Kottadamane ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | Mikroskop | 19.38 (19 / 98) | Kottadamane ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 50 (49 / 98) | Lakshmanan ve diğerleri, (2007) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 0.39 (3 / 778) | Lakshmanan ve diğerleri, (2007) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | ELISA | 48.33 (29 / 60) | das Singla ve diğerleri, (2016) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 20.6 | Megat ve diğerleri, (2010) |
| Hindistan | Serum | *E. canis* | ELISA | 57.5 (293 / 510) | Megat ve diğerleri, (2010) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 8.8 (45 / 510) | Kukreti ve diğerleri, (2018) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | Mikroskopi | 1.33 (3 / 225) | Kukreti ve diğerleri, (2018) |
| Tablo 1. Güney ve Doğu Asya ülkelerinde yürütülen köpeklerde ehrlichiosis ile ilgili yaygınlık çalışmaları (devam). | | | | | |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | ELISA | 19.11 (43 / 225) | Mittal ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Kan | *E. canis* | PCR | 5.78 (13 / 225) | Mittal ve diğerleri, (2017) |
| Hindistan | Serum | *E. canis* | ELISA | 19 (9 / 48) | Wise ve A. E., (2012) |
| Nepal | Kan | *E. canis* | PCR | 27.14 (19 / 70) | Diaz ve diğerleri, (2020) |
| Nepal | Kan | *Ehrlichia spp.* | Mikroskopi | 8 (4 / 50) | Phuyal ve diğerleri, (2017) |
| Bangladeş | Kan | *Anaplasma/Ehrlichia spp.* | PCR | 2.9 (3 / 68) | Talukder ve diğerleri, (2012) |
| Çin | Serum | *E. canis* | ELISA | 1.29 (4 / 309) | Luo ve diğerleri, (2021) |
| Çin | Kan | *E. canis* | PCR | 12.12 (36 / 297) | Luo ve diğerleri, (2021) |
| Çin | Kan | *E. canis* | PCR | 15.2 (108 / 709) | Mengfan ve diğerleri, (2020) |
| Çin | Kan | *E. canis* | PCR | 1.4 (15 / 1114) | Mengfan ve diğerleri, (2020) |
| Çin | Kene | *E. canis* | PCR | 4.1 (6 / 146) | Xu ve diğerleri, (2015) |
| Çin | Kene | *E. canis* | PCR | 11.03 (50 / 453) | Xu ve diğerleri, (2015) |
| Çin | Kan | *E. canis* | PCR | 3.29 (3 / 91) | Xu ve diğerleri, (2015) |
| Çin | Serum | *E. canis* | PCR | 13.69 (10 / 73) | Zhang ve diğerleri, (2017) |
| Çin | Serum | *E. canis* | ELISA | 1.33 (7 / 526) | Zhang ve diğerleri, (2017) |
| Çin | Serum | *E. canis* | SNAP test | 2.17 (13 / 600) | Xia ve diğerleri, (2012) |
| Çin | Kene | *E. canis* | PCR | 0.97 (3 / 308) | Chen ve diğerleri, (2014) |
| Tablo 1. Güney ve Doğu Asya ülkelerinde yürütülen köpeklerde ehrlichiosis ile ilgili yaygınlık çalışmaları (devam). | | | | | |
| Çin | Kene | *Ehrlichia spp.* | PCR | 28.7 (24 / 849) | Yu ve diğerleri, (2016) |
| Çin | Kan | *E. canis* | ELISA | 1.9 | Collella ve diğerleri, (2020) |
| Çin | Kan | *E. canis* | PCR | 0.0 (0 / 162) | Zheng ve diğerleri, (2017) |
| Çin | Kan | *E. canis* | İFA | 18 (27 / 150) | Zheng ve diğerleri, (2017) |
| Japonya | Serum | *E. canis / E. chaffeensis* | İFA | 18.7 (28 / 150) | Watanabe ve diğerleri, (2014) |
| Japonya | Kene | *E. platys* | PCR | 9.4 (3 / 32) | Kawahara ve diğerleri, (1999) |
| Japonya | Kan | *E. platys* | PCR | 1.5 (1 / 67) | Kawahara ve diğerleri, (1999) |
| Japonya | Kan | *E. platys* | PCR | 27.6 (24 / 87) | Kawahara ve diğerleri, (1999) |
| Japonya | Serum | *E. muris* | İFA | 3.6 (18 / 499) | Kubo ve diğerleri, (2015) |
| Japonya | Kan | *E. canis* | PCR+Elektron mikroskopu | 100 (1 / 1) | Inokuma ve diğerleri, (2003) |
| Japonya | Kene | *E. canis* | PCR | 0.25 (3 / 1211) | Suh ve diğerleri, (2017) |
| Japonya | Kene | *E. canis* | PCR | 0.0 (0 / 1211) | Suh ve diğerleri, (2017) |
| Güney Kore | Serum | *E. canis* | SNAP test | 4.7 (25 / 532) | Lee ve diğerleri, (2005) |
| Güney Kore | Kan | *Ehrlichia spp.* | PCR | 0.0 (0 / 25) | Lee ve diğerleri, (2005) |
| Güney Kore | Serum | *E. canis* | ELİSA | 0.6 (1 / 182) | Lee ve diğerleri, (2005) |
| Güney Kore | Serum | *E. canis* | İFA | 22.5 (41 / 182) | Lim ve diğerleri, (2010) |
| Güney Kore | Kan | *E. canis* | PCR | 0.0 (0 / 182) | Lim ve diğerleri, (2010) |
| Tablo 1. Güney ve Doğu Asya ülkelerinde yürütülen köpeklerde ehrlichiosis ile ilgili yaygınlık çalışmaları (devam). | | | | | |
| Güney Kore | Serum | *Ehrlichia spp.* | ELİSA | 7.56 (22 / 291) | Lee ve diğerleri, (2007) |
| Güney Kore | Kan | *E. chaffeensis* | PCR | 3.09 (9 / 291) | Lee ve diğerleri, (2007) |
| Güney Kore | Kan | *E. chaffeensis* | PCR | 100 (2 / 2) | Yu ve diğerleri, (2008) |
| Güney Kore | Kene | *E. chaffeensis* | PCR | 4.2 (26 / 611) | Bell ve diğerleri, (2011) |
| Güney Kore | Kan | *E. canis* | ELİSA | 12.3 ( 29 / 236) | Wu ve diğerleri, (2008) |
| Tayvan | Kan | *E. canis* | ELİSA | 2 (2 / 101) | Yuasa ve diğerleri, (2017) |
| Tayvan | Kan | *E. canis* | ELİSA | 1.5 | Collela ve diğerleri, (2020) |
| Tayvan | Kan | *E. canis* | ELİSA | 9.9 (34 / 344) | Yuasa ve diğerleri, (2011) |
| Tayvan | Kan | *E. canis* | ELİSA | 11.4 (20 / 175) | Yuasa ve diğerleri, (2011) |
| Tayvan | Kan | *E. canis* | PCR | 8.6 (15 / 175) | Wong ve diğerleri, (2011) |
| Tayvan | Kene | *E. canis* | PCR | 1 (3 / 306) | Wong ve diğerleri, (2011) |

PCR: Polimerize zincir reaksiyonu, ELİSA: Enzime dayalı immunsorbent deney; İFA: İndirekt floresan antikor testi

Keşfedildiğinden beri, insan monositotropik ehrlichiosis (HME), yaşamı tehdit eden en yaygın kene kaynaklı hastalık haline geldi. Hayvan rezervuarları ile kenelerin sayısı arttıkça ve insanlar kene popülasyonunun yüksek olduğu bölgelere daha fazla yerleştikçe, ehrlichiosis insan hastalıklarının birincil nedeni olarak teşhis edilmiştir. HME'nin etken maddesi *Ehrlichia chaffeensis*, hafif ateşli bir hastalıktan multiorgan sistem yetmezliği ile belirgin fulminan bir hastalığa kadar çeşitli klinik tablolara sahip olabilen gelişmekte olan bir zoonozdur. Baş ağrısı, ateş, lökopeni, trombositopeni ve artmış karaciğer enzimleri insan monositik ehrlichiosis'in (HME) klinik semptomları arasındadır. Hastaların çoğu, hastalığın ilk 4 günü boyunca tıbbi yardıma ihtiyaç duyar ve semptomlar genellikle kene ısırmasından ortalama 9 gün sonra ortaya çıkar. HME’li hastaların klinik semptomlarına bakıldığında nörolojik semptomlar rapor edilmiştir(Harrus ve diğerleri, 1997).

### 2.1.3. Risk Faktörleri

Tüm köpek ırkları, köpek monositik ehrlichiosis'e (KME) duyarlıdır. Bununla birlikte, Siberian Huskies ve Alman Çoban köpekleri ciddi klinik semptomlarla seyrettiği için bu ırklarda hastalığın prognozu olumsuzdur (Costa ve diğerleri, 2007; Harrus ve diğerleri, 1997). Deneysel olarak, Alman Çoban ve Beagle köpeklerine *E. canis* bulaştırılmış ve Alman Çoban ırkındaki hücre aracılı bağışıklık tepkisinin, Beagle cinsi köpeklerden daha düşük olduğu kanıtlanmıştır(Costa ve diğerleri, 2007; Harrus ve diğerleri, 1997; Rodriguez-Vivas ve diğerleri, 2005). Hastalık oluşumunda cinsiyete yatkınlık olmadığı görülmektedir. Erkeklerde artmış seroreaktivite tespit etmiş olsa da, bu erkek köpeklerin davranışsal özellikler nedeniyle kene türleriyle daha fazla temas etmesidir (Selim ve diğerleri, 2021). Yaşlı köpeklerde de yüksek hastalık prevalansına dair güçlü bir kanıt yoktur. Ancak, bazı epidemiyolojik çalışmalar yaşlı köpeklerde seropozitiflik oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Angelou ve diğerleri, 2019; Kawahara ve diğerleri, 1999;). Bu sonuçlar, köpek yaşlandıkça Ehrlichia patojenine maruz kalma olasılığının artmasından kaynaklanmaktadır. Açık havada yaşayan köpekler, içeride yaşayan evcil köpeklere kıyasla ehrlichiosis'e daha yatkındır. Ayrıca, sterilize edilmemiş yerlerde kene istilasına maruz kalan köpekler, daha fazla *E. canis* enfeksiyonu kapma riski altındadır. Ektoparazit içeren ilaçların düzenli kullanımı köpeklerde ehrlichiosise yakalanma riskini de azaltır (Bowman ve diğerleri, 2009). Ayrıca, yüksek sıcaklık ve düşük nem vektörlerin büyümesi ve çoğalmasına uygun koşullar sağladığı için çevresel faktörler de hastalık prevalansında önemli bir rol oynar, bu nedenle bu koşullarda yaşayan hayvanlar daha büyük risk altındadır (Moraes-Filho ve diğerleri, 2015).

**Tablo 2.** Güney ve Doğu Asya ülkekelerinde ehrlichiosis taşıdığı bildirilen kene türleri(Aziz ve diğerleri, 2022)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ülke/Bölge** | **Vektör Kene** | **Referans** |
| Hindistan | *Rhipicephalus sanguineus*  *Rhipicephalus haemaphysaloides* | Manoj ve diğerleri, (2020) |
| Çin | *Rhipicephalus sanguineus*  *Haemophysalis longicornis*  *Rhipicephalus haemaphysaloides*  *Haemophysalis bispinosa* | Xu ve diğerleri, (2015)  Zhang ve diğerleri, (2017) Chen ve diğerleri, (2014)  Yu ve diğerleri, (2016) |
| Japonya | *Rhipicephalus sanguineus*  *Haemophysalis flava* | Buegio ve diğerleri, (2016)  Greene ve diğerleri, (2006) |
| Güney Kore | *Haemophysalis longicornis*  *Ixodes nippotensis* | Truong ve diğerleri, (2021)  Philips ve diğerleri, (2017) |
| Tayvan | *Haemophysalis hystricis*  *Haemophysalis longicornis* | Wong ve diğerleri, (2011) |

### 

### 2.1.4. Yaşam Döngüsü

Kahverengi köpek kenesi (*R. sanguineus*), hastalığın akut fazı sırasında enfekte köpekten kan yoluyla patojeni taşır. Kan emdikten sonra, *E. canis* vektör kenenin tükürük bezlerinde ve orta bağırsağında bulunur ve sonraki beslenme sırasında tükürük bezleri yoluyla patojeni başka bir sağlıklı köpeğe taşınmasında rol oynar (Forie ve diğerleri, 2013). Bu patojen için, kenenin larval evresinin *E. canis* ile enfekte olduğu daha sonra bakterileri sonraki iki evreye (nimf ve yetişkin) geçirdiği ve kanla emerken patojeni transstadial şekilde yaydığı tespit edilmiştir (Gray ve diğerleri, 2009; Gray ve diğerleri, 2013). Kahverengi köpek kenesinin, bir konakçıya tutunmasından sonraki üç saat içinde riketsiyal patojenleri aktarmaya başladığı gözlemlenmiştir (Gray ve diğerleri, 2013). *Rhipicephalus sanguineus*, konakçıların yer değiştirmesi nedeniyle soğuk veya ılıman bir iklime aktarılırsa, köpek kulübesi gibi ortamlarda aktif kalabilmektedir (Kidd ve diğerleri, 2003; Uspensky ve diğerleri, 2002). Ayrıca, vahşi hayvanların barınakları, terk edilmiş evler ve köpek kulübeleri, patojenin üremesi için mükemmel bir ortam sağlar. Bu tür uygun çevresel koşullar altında, yalnızca tek bir dişi kene, pek çok alt erginleri enfekte etmek ve çoğaltmak için yeterlidir (Bremer ve diğerleri, 2005). Hastalığın kronik veya subklinik fazında, köpek sağlıklı görünür ancak yine de bu riketsiyal patojen için bir taşıyıcı görevi görür. Akut fazda sırasında tek kene, başka bir sağlıklı konakçıyı enfekte edebilir. Ayrıca bu kene, ayrıldıktan 155 gün sonra bile bakteriyi yayabilir (Philips, 2017). Birçok çalışma, patojenin transovarial yayılımının *Ixodid* kenelerde de meydana geldiğini ve bakterileri doğada birçok nesiller boyunca koruduklarını ileri sürmüştür (Mavromatis ve diğerleri, 2006; Ipek ve diğerleri, 2017). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada, transovarial yayılıma dair bir kanıt bulunamamıştır (Paddock ve diğerleri, 2003).

### 2.1.5. Patojenite

Birçok gram-negatif bakteriyel patojenin aksine, bu bakterinin hücre duvarında peptidoglikan ve lipopolisakkarit bulunmaz ve bu da bakterilerin konakçının bağışıklık tepkisine direnmesine yardımcı olabilir. *E. canis* hücre duvarının yapısı sayesinde çok esnek hale gelir ve bu da patojenin konakçı bağışıklık sisteminden gelen antikorlardan kaçınmasını kolaylaştırır. Bu riketsiyal organizmanın diğer karakteristik özelliği, şeker üretimine izin veren karmaşık iç yapıların olmamasıdır. Bu bakterinin ana enerji kaynağı amino asitlerdir (Ismail ve diğerleri, 2010). Ehrlichia'nın kuluçka süresi 8-20 gün arasında değişmektedir. Bu dönemi sırasıyla subklinik, akut veya bazı durumlarda kronik form izlemektedir.

*Ehrlichia*' da pilli yoktur, bu nedenle bu enfeksiyöz ajanın dış zarı, konakçı hücre ile bağlanmaya yardımcı olur. Patojen konakçı hücreye girip enfeksiyona başladığında, zara bağlı bölümler (endozomlar) oluşturur ve kendine özgü sitoplazmik şeklini korur. *E. canis*' in ana hedefi mononükleer fagositik hücrelerdir. Monositler, hem köpek hem de insan konakçılarda enfekte olacak en yaygın hücrelerdir. Ehrlichia ayrıca metamiyelositler, lenfositler ve promiyelositler gibi diğer bağışıklık hücrelerine de saldırır. Genel olarak, hücrelerin içinde sadece mononükleer fagositik hücrelerin üretken patojeni destekleyebildiği varsayılmaktadır (Tabar ve diğerleri, 2009). Ortalama olarak, tek bir enfekte monosit bir ila iki morula içerir. Ehrlichia'nın oluşturduğu endozomal zar, patojeni konaktan korur ve patojen burada çoğalır. Hayatta nasıl kaldıkları hala belirsizdir, ancak sonuç olarak patojen, konakçı savunma sistemini modüle ederek hayatta kalabilir (Egenvall ve diğerleri, 1998). Bir çalışmada araştırmacılar, proteinlerden birinde poli (G - C) yollarının varlığından kaynaklanabilecek, immün kaçıştan sorumlu iki paralog protein tanımladılar, bunun da kronik enfeksiyonları kolaylaştırmada bir rolleri olduğunu ve faz sapmasına yardımcı olabileceklerini düşündürüyor (Ismail ve diğerleri, 2010).

*E. canis*, monositleri enfekte ettikten sonra karaciğer ve dalak dahil olmak üzere tüm lenfatik sisteme yayılır ve burada hücrelerin anormal hızlı büyümesini ve bu organların hiperplazi olarak tanımlanan boyutunun artmasına neden olur. Daha fazla hücre bölünmesi ve replikasyonu bakteriyemiye yol açar ve sonunda hemolize neden olur. Bu aşamada yüksek ateş, anemi ve trombositopeni gibi ciddi klinik belirtiler görülebilir (Watanabe ve diğerleri, 2004). Kronik enfeksiyona yakalanan köpeklerde, patojenin kemik iliğine saldırdığı ve bağışıklık sistemini yok ettiği daha ölümcül bir kronik hastalık şekli geliştirdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, diğer fırsatçı bulaşıcı ajanlar durumu daha da kötüleştirir. Şiddetli trombositopeni, masif kanamalara ve ölüme yol açar (Ismail ve diğerleri, 2010).

### 2.1.6. Klinik Belirtiler

Ehrlichial enfeksiyona bağlı klinik tablo değişebilir. Klinik tablo köpeğin bağışıklık sisteminin durumu, türün virülansı ve diğer kene / pire kaynaklı hastalıklarla birlikte enfeksiyonların varlığı gibi birçok faktöre bağlıdır. Anaplasmataceae familyasının diğer tüm üyeleri arasında *E. canis*'in daha yoğun klinik anormalliklere neden olduğu görülmektedir (Egenvall ve diğerleri, 1998; McClure ve diğerleri, 2010; Waner ve diğerleri, 1997). Köpeklerde *E. canis, E. ewingii ve E. chaffeensis* olmak üzere üç ehrlichial türü klinik hastalığa neden olabilir (Jafarbekloo ve diğerleri, 2014; Stiles, 2000). *E. canis* ve *E. chaffeensis* için başlıca konakçı hücre hedefleri agranülositlerdir, *E. ewingii* ise esas olarak granülositik beyaz kan hücrelerini hedefler (Beall ve diğerleri, 2012). Bu patojenler hem klinik hem de subklinik komplikasyonlara neden olabilir. Ehrlichia türlerinin neden olduğu klinik belirtiler genellikle spesifik değildir. Hastalık akut veya hafif olabilir; ancak çoğu durumda hayvan, herhangi bir klinik belirti göstermeden uzun bir süre taşıyıcı olur. Tipik olarak, tüm ehrlichia türleri için kuluçka süresi bir ila üç hafta arasında değişir ve akut, kronik ve subklinik olarak seyreder (Mylonakis ve diğerleri, 2004). Akut faz 2 ila 4 hafta sürebilir ve hayvan hayatta kalırsa, kemoterapötik tedavi olmaksızın belirtiler kaybolur. Bununla birlikte, bazı köpekler iyileşmeden sonra subklinik taşıyıcılar haline gelir ve aylarca ve yıllarca önemli bir enfeksiyon kaynağı haline gelebilir. Bu aşamada, hayvan normal ve sağlıklı görünür ve klinik olarak herhangi bir belirti göstermez, ancak hematolojik testlerde hafif trombositopeni saptanabilir (Maggi ve diğerleri, 2014). Subklinik olarak enfekte olmuş bazı köpekler, hastalığın en ölümcül formu olan ve klinik belirtilerin çoğu spesifik olmadığı için ayırt edilemeyen kronik aşamaya ilerleyebilir. Kronik form, akut kemik iliği aspirasyonundan ayırt edilmesinin zor olduğu ve tam kan sayımı testlerinin gerekli olduğu miyelosupresif form olarak da bilinir. Alternatif olarak, kemik iliği hipoplazisi ve şiddetli pansitopeni, kronik fazın varlığını doğrulayacaktır (Pérez ve diğerleri, 2011). Bazı köpeklerin kronik faza girmesine neden olan olası faktörler hala belirsizdir.

Doğal olarak enfekte köpeklerde yaygın klinik bulgular ateş, anemiye bağlı soluk mukoza, lenfadenomegali, kanama bozuklukları, hepatomegali, letarji, peteşiyal ve ekimotik kanamalar, vaskülit ve östrus sırasında uzamış kanama süresidir (Cowell ve diğerleri, 1988; Diniz ve diğerleri, 2007; Ecker ve diğerleri, 2009). Ehrlichiosis'in diğer daha az yaygın belirtileri de tanımlanmıştır ve ishal, egzersiz intoleransı, neonatal ölüm veya abort, kusma ve mukopürülan veya seröz burun ve oküler akıntıyı içerir. Bazı eski araştırmalar, köpek ehrlichiosis'in bir belirtisi olarak poliartrit ve topallıktan bahsetmiştir (Codner ve Farris-Smith, 1986), ancak bu tezahürün yalnızca ko-enfeksiyon vakalarında ortaya çıktığına inanılmaktadır. Fizik muayenede özellikle akut fazda kene istilasını gözlemleyebilirsiniz. Ayrıca ataksi, vestibüler disfonksiyon, nöbetler, stomatit, skrotal veya arka ekstremite ödemi, sarılık, glossit ve piyodermayı diğer belirtiler de ortaya çıkmaktadır (Mylonakis ve diğerleri, 2011). Kanama eğilimleri de KME'nin kronik formunda daha sık ve şiddetlidir (Ecker ve diğerleri, 2009).

### 2.1.7. Klinik Patoloji

Hematolojik anormallikler değişkendir ve örtüşür. Bununla birlikte, trombosit sayısında ciddi düşüş/ trombositopeni, köpek ehrlichiosis'te gözlenen başlıca anormalliktir. Bu hematolojik bulgu, hastalığın evresinden bağımsız olarak hayvanların neredeyse % 80' inde rastlanan bir bulgudur. Bununla birlikte, normal trombosit sayısı, ehrlichiosis'i ekarte etmek için tek neden olmayabilir (Gianopoulos ve diğerleri, 2016; Ybanez ve diğerleri, 2016). Retrospektif bir çalışmada, toplam kırmızı kan hücresi sayısında, PCV ve trombosit sayısında düşüşler, bazofil sayısında ise belirgin artışlar gözlendi. Ayrıca, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyeleri normalden daha yüksekti (de Castro ve diğerleri, 2004). Anemi, non rejeneratiftir. Buna ek olarak lenfopeni, monositoz, trombositopati, hiperproteinemi, hipergamaglobulinemi, hipoalbüminemi ve hiperglobulinemi ile ile seyreder (Kohn ve diğerleri, 2008; Qurollo ve diğerleri, 2013; Villaescusa ve diğerleri, 2012). Nötrofil değerleri tutarsızdır, şiddetine ve evresine göre hem nötrofili hem de nötropeni tespit edilmiştir. Kronik formda aplastik pansitopeni, granüler lenfositoz, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme ve renal azotemi rastlanan bulgulardandır. Bu hastalığın endemik olduğu bölgelerde, kalıcı lenfositozu olan köpeklerde KME en yüksek ayırıcı özellik olmalıdır (Rungsipitat ve diğerleri, 2009; Inokuma ve diğerleri, 2001).

Deneysel olarak enfekte edilen köpeklerde histopatolojik ve büyük anormallikler arasında deri altı tabakasının ödem, asites, anemi, sarılık ve zayıflama yer almaktadır. Beyincik ve beyindeki lenfatik sıvının tıkanması nadiren görülür. Enfekte hayvanların akciğerlerinde vaskülit ve interstisyel pnömoni görülür. Ek olarak, gevşek bir kalp ve tüm kalp genişlemesi de bulunabilir. Kabaca, en sık görülen belirtiler belirgin splenomegali, multifokal lenf nodu nekrozu ve yaygın limadenopatidir (Mylonakis ve diğerleri, 2003)

### 2.1.8. Teşhis

#### 2.1.8.1. Mikroskopi

Kan frotilerinde morula şeklinde ehrlichial organizmaların saptanması çok nadirdir. Vakaların sadece % 4 - 6' sında fark edilir. Bu yöntemin daha yüksek duyarlılığı, bir buffy coat smear kullanılarak elde edilebilir (Mylonakis ve diğerleri, 2011; Nicholson ve diğerleri, 2010). Morulaların maksimum saptaması % 50’ dir. Lenf düğümlerinden gelen sıvıyı kullanarak birçok mikroskobik alanı gözlemleyen uzman bir sitolog tarafından elde edilebilir (Nair ve diğerleri, 2016). Köpek ehrlichiosis'in akut formunda, buffy coat, dalak, beyin omurilik sıvısı ve kemik iliği kullanılarak mononükleer lökositlerde *E. canis* morulanın varlığı kesin tanı sağlar (Harvey ve diğerleri, 1978; Waner ve diğerleri, 2001). Bir çalışmada, lenf nodları, buffy coat ve bunların kombinasyonlarını kullanarak doğal olarak enfekte köpeklerde morula saptama yüzdesini ölçtüler ve sırasıyla % 61, % 66 ve % 74 saptama oranı buldular (Harrus ve diğerleri, 2002). Sitoloji, tanısal duyarlılığı düşük, zahmetli bir işlem olarak kabul edilir, ancak akut vakalarda serolojiden önce bile daha erken tanı sağlayabilir. Bu yöntem, miks enfeksiyonların belgelenmesinde de yardımcı olabilir (Tabar ve diğerleri, 2009). Kemik iliği sitolojisi miyelosupresif ve miyelosupresif olmayan köpek ehrlichiosis'i ayırt etmek için de kullanılır (Otranto ve diğerleri, 2014). Mikroskopinin sınırlamalarından biri, kronik ve subklinik fazlarda son derece duyarsız olması ve ehrlichial türleri ayırt edememesidir. Ayrıca, diğer yabancı doku yapıları ve morulalar arasında ayrım yapmak çok fazla uzmanlık gerektirir (Bai ve diğerleri, 2017).

#### 2.1.8.2. Seroloji

Ehrlichiosis'in teşhisinde immünofloresan antikor testi (IFAT) ve enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanılabilir (da Costa ve diğerleri, 2004; Gaunt ve diğerleri, 2010). Bu testleri gerçekleştirmek için özel aparatlar ve teknik insan gücü gereklidir. Enfeksiyöz patojenlerin tespiti için serolojik testler kullanmanın faydalarından biri, antikor titresini ve zaman içindeki varyasyonları ölçebilmeleridir. Sonuç olarak enfeksiyonun evresi ve şiddeti hakkında fikir verir. Kantitatif serolojik yöntemler, hızlı tanı testleriyle karşılaştırıldığında yüksek duyarlılık ve özgüllük oranına sahiptir (Beall ve diğerleri, 2012). Hareketli antikorların kalıcılığı, özellikle köpek monositik ehrlichiosis'in kronik fazı sırasında, kandaki aktif patojen miktarının PCR ile ölçülemeyecek kadar düşük olduğu veya patojenin normalde PCR'ye gönderilemeyen dokularda toplandığı durumlarda da bir avantajlı olabilir (Diniz ve diğerleri, 2007; Harrus ve diğerleri, 1998). Pozitif ELISA veya IFAT yalnızca geçmiş veya mevcut bir enfeksiyonu belirtir ve mevcut hastalık durumunu göstermez. Antikorlar vücutta birkaç ay hatta yıllarca kalabileceğinden, enfeksiyon geçmiş olsa bile antikor titresine dayalı olarak pozitif bir sonuç alabilirsiniz (Salano-Gallego ve diğerleri, 2006). Aktif bir enfeksiyon taşımasına bakılmaksızın, bir hayvan, özellikle hastalığın erken evrelerinde veya kuluçka döneminde serolojik olarak negatif olabilir. Ehrlichiosis'te, normalde antikor üretimi enfeksiyondan 12 ila 14 gün sonra bile başlamaz (Johnson ve diğerleri, 1998). Şüpheli vakalara iki ila üç hafta içinde iki ila üç serolojik teste yapılması önerilir. Bu yaklaşımla, antikor titresinin eğilimini (artan, azalan veya sabit) kontrol edebilir ve hastalığın mevcut durumunu tahmin edebiliriz. Bir çalışmada, mevcut bir enfeksiyonun kanıtı olarak IgG' nin 4 kat artmasından bahsetmişlerdir (da Costa ve diğerleri, 2005). Genel olarak, Ehrlichia ve diğer Anaplasmataceae üyeleri arasında çapraz reaksiyon olmadığı varsayılır. Bununla birlikte, *A. phagocytophilum* ve *E. canis* arasında, özellikle bir patojenin miktarı çok yüksek olduğunda, bu tür olası bir reaksiyon tanımlanmıştır (Perez ve diğerleri, 1996).

#### 2.1.8.3. Moleküler

Polimerize zincir reaksiyonu, birçok nedenden dolayı bu bulaşıcı köpek hastalıklarını tanımlamada çok değerlidir. İlk olarak, çok küçük bir DNA miktarını yüksek hassasiyetle algılayabilir. İkincisi, geçmiş enfeksiyonları belirtmek yerine, aktif olarak devam eden hastalık hakkında güçlü ve net kanıtlar sağlar. Aksi takdirde seroloji ile teşhis edilemeyen erken enfeksiyonlar, PCR ile kolayca analiz edilebilir. Bu test (gerçek zamanlı PCR), riketsiyal patojenlerin kantitatif değerlendirmesine izin verir. Multiplex PCR, ko-enfeksiyonları da keşfetme yeteneğine sahiptir (Doyle ve diğerleri, 2005; Villaescusa ve diğerleri, 2012). Ayrıca, kalıcı enfekte (subklinik form) taşıyıcı hayvanları değerlendirmek ve farklı kemoterapötik denemelerin etkinliğini değerlendirmek için PCR zorunludur (Gardner ve diğerleri, 2021). Geçmişte, cinse özgü disülfür bağı oluşum proteini (dsb) geni teşhis için hedef alınmaktaydı (Harrus ve diğerleri, 2004) *E. canis* ile ilgili olarak, p30 ve 16S rRNA genleri gibi türe özgü genleri hedef alan birçok moleküler analiz oluşturulmuştur. p30, iç içe geçmiş PCR'ye dayalı olarak 16SrRNA geninden daha spesifik kabul edilir. Ancak (IFAT), OIE tarafından Ehrlichia'nın teşhisi için altın standart test olarak kabul edilir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1997).

### 2.1.9. Tedavi

Antibiyotikler arasında, KME'ye karşı başarıyla kullanılan ilk grup tetrasiklinler olmuştur (Amyx ve diğerleri, 1971). Doksisiklin (yarı sentetik tetrasiklin), hem in vitro hem de doğal olarak enfekte olmuş köpeklerde birinci basamak tedavi olarak deneysel olarak onaylanmıştır. Doksisiklinin ideal doz hızı ve süresi, dört hafta boyunca günde bir kez (os başına) 10 mg / kg veya günde iki kez (oral olarak) 5 mg / kg'dır. Bu protokol, vakaların çoğunda tatmin edici bir yanıtı garanti eder (Mylonakis ve diğerleri, 2004; Wen ve diğerleri, 1997). Bazı çalışmalarda, doksisiklin ile tedavi süresini kısaltırsak, *E. canis*'in tamamen ortadan kaldırılmasının imkansız hale geldiği ve köpeklerin herhangi bir klinik belirti göstermeden taşıyıcı rolünü oynadığı onaylanmıştır (Neer ve diğerleri, 2002; Jenkins ve diğerleri, 2018). Bu nedenle, dört haftalık tam bir tedavi protokolü önerilir. Klinik iyileşme sağlamanın aksine, özellikle doğal olarak hastalıklı köpeklerde enfeksiyonun sistematik olarak ortadan kaldırılması zordur. Bu nedenle klinisyenlerin hedefi tedavi sonrası seronegatiflikten ziyade PCR negatif sonuçları olmalıdır (Mylonakis ve diğerleri, 2019).

Diğer tetrasiklinlerin aksine, doksisiklin güvenli kabul edilir ve minede renk bozulmasına neden olmaz. Kusma, bu antibiyotiklerin ikinci en yaygın yan etkisidir; bu, dozu ikiye bölerek veya yemekten sonra vererek en aza indirilebilir. Uzun süreli doksisiklin kullanımı hepatositlere zarar verebilir, bu nedenle karaciğer enzimleri yükselirse tedaviye ara verilmelidir (Johnson ve diğerleri, 1998; Eddlestone ve diğerleri, 2006). Minosiklin etkinliği son zamanlarda KME kemoterapisi için değerlendirildi ve beş köpeğin hepsinden enfeksiyonu ortadan kaldırarak doksisikline benzer bir etkinlik gösterdi (Kelly ve diğerleri, 1998). Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün çok küçük olması nedeniyle, minosiklin'in KME'ye karşı ilk ilaç hattı olarak ilan edilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir (Schaefer ve diğerleri, 2008). Tarihsel olarak, kloramfenikol ayrıca genç köpeklerde (1 yaşından küçük) ehrlichiosis tedavisinde kullanılmıştır. Doksisiklinin erişilebilir olduğu durumlarda kloramfenikol uygulanması önerilmez. Geçmişte, imidokarb dipropionatın köpek ehrlichiosis'e karşı da etkili olduğu düşünülüyordu, ancak daha yeni çalışmalar, *E. canis*' e karşı değil, yalnızca ko-enfeksiyonlar sırasında etkili olduğunu ortaya koydu (Fourie ve diğerleri, 2015; Theodorou ve diğerleri, 2013). Rifampisin, deneysel olarak indüklenen in vitro çalışmalarda potansiyel olarak yararlı olmuştur (Neer, ve diğerleri, 1999). Daha ileri çalışmalar, rifampisinin yalnızca klinik belirtilerin yoğunluğunu azaltabileceği, ancak patojeni hücrelerden tamamen ortadan kaldıramayacağı sonucuna varmıştır (Bartsch ve diğerleri, 1996).

### 2.1.10. Takip

Tedavi sonrası denetim esas olarak ehrlichiosis'te hayati önem taşır. Tedavinin büyük ölçüde etkisiz olduğu miyelosupresif kronik formdan farklı olarak, akut formda hızlı iyileşme (24-48 saat içinde) ilk dozdan sonra gözlenirken, kan hücresi anormallikleri bir ila üç hafta içinde çözülebilir (Neer ve diğerleri, 2002; de Tommasi ve diğerleri, 2013). Aklımızda tutmamız gereken bir diğer önemli gerçek ise, hematolojik ve klinik düzensizliklerin alınmasının *E. canis*'in dışlanmasını aşabileceğidir, bu nedenle, hayvan görünüşte normal görünse bile dört haftalık tam tedavi rejimi izlenmelidir. Doksisiklin tedavisinin sonlandırılmasından sonra trombositopeninin tekrarlaması kemoterapinin başarısız olduğunu gösterir (Dantas-Torres ve diğerleri, 2014). 6 ila 9 aylık tedaviden sonra bile sürekli hiperglobulineminin varlığı, eşlik eden enfeksiyonları veya başarısız tedaviyi gerektirir. Kantitatif serolojik testler, tedaviden sonra izleme aracı olarak kullanılamaz çünkü IgG antikorlarının değerleri rastgele dalgalanır ve aylarca veya yıllarca orada kalır (Jongejan ve diğerleri, 2015). Bu nedenle, klinik bir bakış açısıyla, bakterilerin moleküler tespiti (PCR), klerensi beyan etmek için güvenilir bir araçtır (Jongean ve diğerleri, 2015).

### 2.1.11. Önleme ve Kontrol

Doğal enfeksiyondan tamamen kurtulduktan sonra bile, köpekler yaşam boyu bağışıklık geliştirmezler ve hala yeniden enfeksiyon olasılığı vardır (Neer ve diğerleri, 2002). Bu nedenle, uygun akarisitler düzenli aralıklarla püskürtülerek, kenelerin elle dikkatlice çıkarılmasıyla veya kene büyümesiyle ilgili çevresel faktörlerin izlenmesiyle vektör kontrolü, ehrlichiosis ile mücadelede temel kontrol prosedürleridir (Davoust ve diğerleri, 2005). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, *E. canis*'in bulaşmasının üç ila sekiz saatlik kene istilasından sonra başlayabileceğinden bahsetmiştir (Jongean ve diğerleri, 2015). Piretroidler (tetramethrin, permethrin, flumethrin, deltamethrin), fenilpirazoller (fipronil, piriprol), izoksazolinler (sarolaner, fluralaner, afoxolaner) ve amitraz gibi ticari olarak temin edilebilen ektoparazitik ilaçlar, hastalığın yayılmasına neden olan kenelerin öldürülmesinde iyi etkinlik göstermiştir. Ancak, sahipler bu ilaçlara karşı direnç gelişimi konusunda eğitilmeli ve farklı akarisitlerin alternatif kullanımını teşvik etmelidir (Davoust ve diğerleri, 2005; Jongean ve diğerleri, 2016). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde, özellikle yaz ve ilkbaharda (kene mevsimi) profilaktik doksisiklin kullanımı enfeksiyon riskini azaltabilir (Davoust ve diğerleri, 2005); ancak bu uygulama ile direnç olasılığı artar. Endemik bölgelerden seyahat eden köpekler, girmeden önce KME için taranmalıdır.

## 

## 2.2. Akut Faz Proteinleri ve CRP

Akut faz reaksiyonu (APR), doku hasarı, enfeksiyon, travma, neoplazi veya immünolojik bozukluklar gibi uyaranlar tarafından indüklenen karmaşık bir reaksiyondur. Bu yanıt birçok patofizyolojik değişikliği içerir (Bochler ve Slauson, 2002), spesifik değildir ve doku hasarına neden olan birçok durumda gözlenebilir (Ceron ve diğerleri, 2005). APR'deki en kritik değişiklikler, akut faz proteinlerinin (APP) sentezi ve salınmasıdır (Ceciliani ve diğerleri, 2002). Akut faz proteinleri, APR sırasında öncelikle karaciğer tarafından sentezlenen bir grup kan proteinidir. APR sırasında konsantrasyonları değiştiğinden, bu proteinler hayvan sağlığını izlemek ve korumak için temel biyobelirteçler olarak önerilmiştir (Ceron ve diğerleri, 2005).

### 2.2.1. Akut Faz Tepkisi

Lokal inflamasyon, bağışıklık sisteminin zararlı uyaranlara verdiği ilk yanıttır. Enflamatuar reaksiyon ilerlerse, organizma APR olarak bilinen geniş kapsamlı bir sistemik yanıtı aktive eder (Bochler ve Slauson, 2002). Doğuştan gelen bağışıklık, enfeksiyonları önlemek ve enflamatuar reaksiyonları başlatmak için etkili bir sistemdir. Bu bağışıklığın bir parçası olarak kabul edilen akut faz reaksiyonu, metabolik, hematopoietik, nöroendokrin ve hepatik değişiklikleri içeren inflamasyonla ilgili tüm olayları kapsar (Ceciliani ve diğerleri, 2002).

#### 2.2.1.1. Akut Faz Reaksiyonu ve Enflamatuvar Süreç

Birçok organı tutan akut ve kronik inflamatuar reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan akut faz reaksiyonu, çok sayıda metabolik değişikliğe işaret etmektedir (Murata ve diğerleri, 2004). APR'nin sürekliliğinin sağlanması, nötrofil, lenfosit ve makrofajların iltihaplı bölgeye alınmasına ve aktif endotel hücreleri ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin sitokin salgılamasına bağlıdır (Bochler ve Slauson, 2002; Ceciliani ve diğerleri, 2002).

Hücre içi ve hücreler arası sinyal molekülleri gibi davranan sitokinler, enflamatuar reaksiyon sırasında hücrelerde artan miktarlarda sentezlenir ve vücutta APR'yi aktive etmek ve APP sentezini düzenlemek gibi çok sayıda ve karmaşık etkilere sahiptir (Bochler ve Slauson, 2002). APP'nin sentezini ve salınmasını düzenleyen sitokinler karaciğer proinflamatuar sitokinler olarak adlandırılır. Vücut üzerinde sayısız etkileri olan bu proinflamatuar sitokinler, interlökin - 1 (IL – 1), IL - 6 ve tümör nekroz faktörü - α (TNF –

α)'dır (Bochler ve Slauson, 2002). APR sırasında zararlı uyaranı ortadan kaldırmayı, homeostazı sürdürmeyi ve iyileşme sürecini desteklemeyi amaçlayan çeşitli klinik ve patolojik değişiklikler meydana gelir (Kumar ve diğerleri, 2014). Bu değişikliklerden bazıları aşağıda özetlenmiştir:

***Proinflamatuar sitokinlerin sentezi***: Tümör nekroz faktörü - α, IL - 1 ve IL - 6, iltihaplı bölgedeki monositler, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu sitokinler, enfeksiyon ve inflamasyona eşlik eden APR'yi başlatmak için dolaşıma girebilir (Kumar ve diğerleri, 2014).

***Ateş:*** Pirojenik maddeler, lökositleri ve diğer hücreleri sitokin üretmeleri için uyarır ve proinflamatuar sitokinlerin salınmasını sağlar. Bu sitokinler hipotalamusu uyararak siklooksijenaz enziminin seviyesini yükseltirler. Hipotalamus daha sonra prostaglandinlerin ve nörotransmitterlerin üretimini indükler ve vücut ısısını yükseltir (Kumar ve diğerleri, 2014).

***APP sentezi:*** IL - 1, TNF - α ve özellikle IL - 6 gibi proinflamatuar sitokinler, plazma APP konsantrasyonlarının sentezinde ve artışında önemli roller oynar (Kumar ve diğerleri, 2014).

***Lökositoz:*** Lökositoz, APR'nin önemli belirtilerinden biridir (Ceciliani ve diğerleri, 2002). TNF - α ve IL -1 gibi sitokinler, kemik iliğinden lökosit salınımını arttırır.Ek olarak, bu sitokinler endoteli aktive eder ve lökosit adezyonunu ve migrasyonunu destekleyen adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır (Kumar ve diğerleri, 2014).

### 2.2.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, 1900' lerin başında bulaşıcı hastalıkları teşhis etmek için erken reaktanlar olarak tanımlanan ve temel biyobelirteçler olarak kabul edilen bir grup kan proteinidir.(Murata ve diğerleri, 2004). Bu proteinler, proinflamatuar veya antiinflamatuar özellikleri aracılığıyla enflamasyonu düzenler (Ceron ve diğerleri, 2005). APR sırasında sentezlenen APP' ler ve konsantrasyonları, zararlı uyaranın türüne ve hayvan türüne göre değişir (Ceciliani ve diğerleri, 2012). Enflamatuar reaksiyonun oluşumu ile APP'ler hızla kan dolaşımına girer. Bu proteinler genellikle yoktur veya plazmada düşük seviyelerde bulunur. APR sırasında karaciğerde sentezleri artar ve dolaşıma girerler (Kumar ve diğerleri, 2014).

#### 2.2.2.1. Bazı Başlıca Akut Faz Proteinleri

2.2.1.1.1. Serum Amiloid A**:**

15 kDa moleküler ağırlığa sahip serum amiloid A (SAA), yüksek yoğunluklu lipoprotein ilişkili bir apolipoproteindir (Ceron ve diğerleri, 2005). Yüksek SAA ekspresyonunun sekonder amiloidozun patogenezinde hayati bir rolü olduğu düşünülmektedir (Bochler ve Slauson, 2002). SAA konsantrasyonunu artıran koşullar Tablo 3'de sunulmaktadır. Tablo 3' de görüldüğü gibi, SAA'yı araştıran çalışmaların çoğu büyükbaş hayvanlarda yapılmıştır ve temel olarak viral ve paraziter enfeksiyonlara bağlı olarak artan SAA konsantrasyonları gözlenmiştir.

2.2.2.1.2. Haptoglobin**:**

Haptoglobin (Hp), hemoglobini bağlayabilen bir α2 globulin bileşenidir. 125 kDa moleküler ağırlığı ile Hp, geviş getiren hayvanlardaki en kritik APP'lerden biridir (Eckersall, 2000). Hp konsantrasyonunda artışa neden olan tetikleyici koşullar, esas olarak büyükbaş hayvanların viral ve bakteriyel enfeksiyonlarında tespit edilmiştir ve Tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 3. Serum amiloid A yükselmesine yol açan hastalıklar

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tür** | **Tetikleyici Hastalıklar** | **Referans** |
| Kedi | FCOV /B öbrek yetmezliği / Diabetes mellitus | Tuna ve diğerleri, (2015) |
| Köpek | Parvovirus  *Sarcoptes canis* | Şahinduran ve diğerleri, (2016)  Arslan ve Kırmızıgül, (2020) |
| Buzağı | *E. coli F* / Rotavirus / Coronavirus / *Eimeria*  BVDV / BHV-1  CGB  FMD  *Babesia bigemina*  *Trichostrongylus spp.*  *Hydatid cysts* | Balıkçı ve diğerleri, (2014) Şahinduran ve diğerleri, (2017)  Issi ve diğerleri, (2017)  Mallick ve diğerleri, (2021)  Mohammadi ve diğerleri, (2021)  Sevimli ve diğerleri, (2015)  Sevimli ve diğerleri, (2015) |
| Koyun | *Cryptosporidium parvum*  *Fasciola hepatica* | Dinler ve diğerleri, (2017)  Denizhan ve diğerleri, (2019) |
| Keçi | Trichuris spp+Trichostrongylidae spp.+ Fasciola spp. | Ulutaş ve diğerleri, (2008) |
| At | Endometritis | Hedia ve diğerleri, (2021) |
| Tavuk | Amiloid artropati | Sevimli ve diğerleri, (2013) |
| Fare | Toxoplasma gondii | Atmaca ve diğerleri, (2019) |

FCOV: Feline Coronavirus, BVDV: Bovine viral diyare virus, BHV – 1:Bovine herpes virus – 1, CGB: Coryza gangrenosa bovum, FMD: Food and mouth disease

Tablo 4. Haptoglobulin yükselmesine yol açan hastalıklar

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tür** | **Tetikleyici hastalıklar** | **Referanslar** |
| Köpek | Parvovirus  *S. canis*  *Neospora caninum* | Kocatürk ve diğerleri, (2010)  Arslan ve Kırmızıgül, (2020)  Ferreria ve diğerleri, 2021 |
| Sığır | *E. co*li F5/Rotavirus/Coronavirus/*Eimeria*  BRSV/BVDV/ BHV-1/PI-3  BVDV/BHV-1  CGB  FMD  *Babesia bigemina* | Balıkçı ve diğerleri, (2014) Dörtkardeş ve Şahinduran, (2020)  Şahinduran ve diğerleri, (2017)  Issi ve diğerleri, (2017)  Mallick ve diğerleri, (2021) Mohammadi ve diğerleri, 2021 |
| Koyun | *Sheeppox virus*  *C. parvum*  *F. hepatica* | Bozukluhan ve diğerleri, 2018  Dinler ve diğerleri, 2017 Denizhan ve diğerleri, 2019 |
| Keçi | *Corynebacterium pseudotuberculosis*  *Trichuris spp+Trichostrongylidae spp.*  *Fasciola spp.* | Akgül ve diğerleri, 2018  Ulutaş ve diğerleri, 2008 |
| Fare | *Toxoplasma gondii* | Atmaca ve diğerleri, 2019 |

BRSV: Bovine respiratorik synctial virus, PI – 3: Parainfluenza – 3; FCOV: Feline Coronavirus, BVDV: Bovine viral diyare virus, BHV – 1:Bovine herpes virus – 1, CGB: Coryza gangrenosa bovum, FMD: Food and mouth disease

2.2.2.1.3 C-Reaktif Protein**:**

C-reaktif protein, pnömoni hastalarının kanında ilk tanımlanan bir APP' dir (Kumar ve diğerleri, 2014). Köpeklerde öne çıkan bir APP olan CRP, inflamasyonun varlığını ve derecesini göstererek tanıyı kolaylaştırabilir (Nakamura ve diğerleri, 2008). Özellikle sistemik inflamasyonlarda etkili bir belirteç olarak kullanılan CRP konsantrasyonunun artmasına neden olan durumlar Tablo 5' te sunulmuştur. Bu tabloda da görüldüğü üzere başta köpekler olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde enfeksiyon ve neoplazi gibi birçok tetikleyici durumda CRP konsantrasyonunda artış gözlenmiştir.

Tablo 5. CRP yükselmesine yol açan hastalıklar

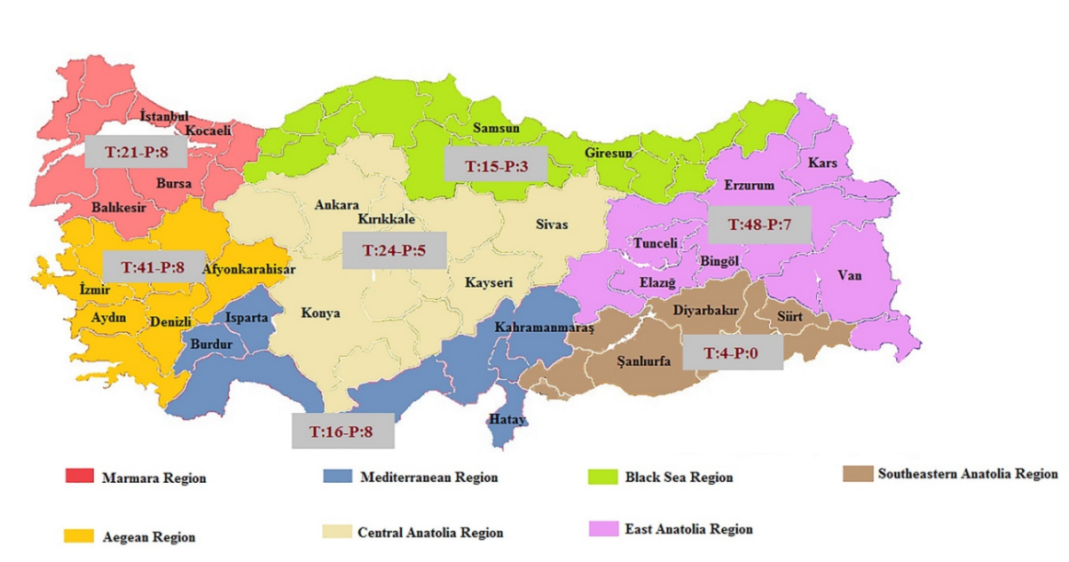
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tür** | **Tetikleyici Hastalıklar** | **Referans** |
| Köpek | Demodikozis  Parvovirus  IBD/Hemanjiosarkom/Lenfoma  Malignant mesetelyoma  Piyometra  Gastrik mukozal hastalıklar | Salem ve diğerleri, (2020)  Kocatürk ve diğerleri, (2010)  Nakamura ve diğerleri, (2008)  Nakamura ve diğerleri, (2008)  Enginler ve diğerleri,(2014)  Bayramlı ve Ulutaş, (2008) |
| Koyun | Pnömoni | Halıgur ve Ozmen, 2011 |
| Keçi | *C. pseudotuberculosis* | Akgül ve diğerleri, 2018 |

IBD: İnfeksiyoz bağırsak hastalığı

#### 

#### 2.2.2.2. Türkiye Veteriner Hekimliğinde Akut Faz Proteinlerinin Klinik Önemi

“Türkiye'deki akut faz proteinleri” ile yapılan aramada Google Scholar veri tabanında 5.930, PubMed veri tabanında 2.974 yayın bulundu. Bu çalışmalardan toplam 169 adedi hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan toplam 169 adedi hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların bölgelere göre dağılımı Şekil 2' de verilmiştir. Bu çalışmaların 5' inin derleme, 5' inin olgu sunumu, 4' ünün tez çalışması, 2' sinin kısa bildiri ve 153'ünün araştırma makalesi olduğu belirlendi.



Şekil 2. Türkiye'de bölgelere göre hayvanlarda akut faz proteinleri üzerine yapılan çalışma sayıları , T: Toplam çalışma sayısı, P: Patolojik değerlendirmesi olan çalışma sayısı (Dayı ve Sevimli, 2022)

Türkiye'de yapılan APR çalışmalarının yaklaşık % 32,5'i büyükbaş hayvanlarda, % 21,3'ü laboratuvar hayvanlarında, % 17,1'i küçükbaş hayvanlarda, % 14,2'si köpeklerde, % 8,8'i kümes hayvanlarında, % 8,8'i balıklarda, % 2,3'ü balıklarda, % 1,7'si kedi ve atlarda yapılmıştır. Bu çalışmalardan sadece 39 tanesinin patolojik değerlendirmeye yer verdiği dikkat çekti. Türkiye'de çeşitli hayvan türlerinde APR ile ilgili yapılan bazı çalışmalar Tablo 6’da sunulmaktadır.

Tablo 6. Türkiye'de hayvanlar üzerinde yapılan bazı akut faz reaksiyon çalışmaları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hayvan** | **Vaka** | **Ölçülen APP Değeri** | **Referans** |
| Kedi | *Haemobartonellosis\ Isospora spp*.\ Dermatitis\Böbrek yetmezliği\ Diabetus mellitus | SAA+Hp+Cp+ AGP | (Tuna, 2015) |
| Köpek | Parvovirus  Kronik kalp yetmezliği  Pyometra+ Kistik endometrial hiperplazi  Gastrik ülser | SAA+Hp+CRPX  CRP  SAA+CRP+FbX  SAA+Hp+CRP+Fb+ALB | Şahinduran ve diğerleri, (2016)  Sarıl diğerleri, (2022)  Enginler diğerleri, (2014)  Bayramlı ve Ulutaş, (2008) |
| Buzağı | Brucellosis  BHV-1 / BVDV / BPI-3 / BAV-3  CGB  Hydatid cysts+trichostrongylus spp | Hp+Cp+ALB  SAA+Hp  SAA+Hp+Cp  SAA+HpX | Bozukluhan diğerleri, (2016)  Dörtkardeşler ve Şahinduran, (2020)  Issı diğerleri, (2017)  Sevimli diğerleri, (2015) |
| Koyun | Sheeppox virus  C.parvum | Hp+Cp+ALB  SAA+Hp | Bozukluhan diğerleri, (2018)  Dinler diğerleri, (2017) |
| Keçi | Pnömoni | SAA+CRP+SAPX | Haligür ve Özmen, (2011) |

#### AGP: α1 acid glycoprotein; ALB : Albumin; Cp: Ceruloplasmin ; CRP: C-reactive protein; Fb Fibrinogen; Hp: Haptoglobin; SAA : Serum amyloid A; SAP: Serum amyloid P

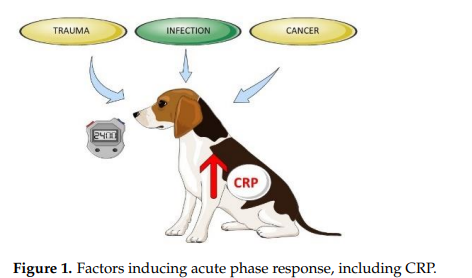
#### 

#### 2.2.2.3. Türkiye'de Akut Faz Proteinlerini Değerlendiren Bazı Patoloji Çalışmaları

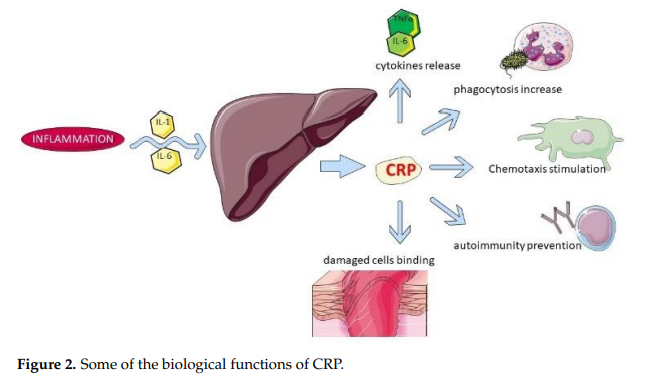
APP' lerin patofizyolojik değişikliklerde duyarlı biyobelirteçler olduğu düşünüldüğünde, APR' yi hem genel anlamda hem de patolojik olarak değerlendirmek önemlidir (Bochler ve Slauson, 2002). Farelerde deneysel olarak indüklenen bir *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu çalışmasında, histopatolojik değerlendirme beyin dokusu ve meninkslerde ciddi doku hasarı ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonlarını ortaya çıkardı (Atmaca ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada serum APP seviyeleri de ölçüldü. Önemli ölçüde artan SAA ve Hp düzeylerinin, lökosit aktivasyonunu indükleyerek doku onarımında dikkate değer bir rolün göstergesi olduğu öne sürüldü. Asçı ve diğerleri (2019), lipopolisakkarit (LPS) uygulamasıyla endotel ve kardiyak hasarı indükledi. Bu araştırmacılar, miyokardda miyofibriler vakuoler dejenerasyon ve nötrofil lökosit infiltrasyonu ve immünohistokimyasal olarak Hp ekspresyonunda artış gözlemlediler. Enginler ve diğerlerdi (2014), pyometralı köpeklerde kistik endometriyal hiperplaziye göre daha yüksek CRP seviyeleri saptadı. Serum CRP düzeyinin bu iki patolojik durumu ayırt etmek için tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürdüler. Başka bir çalışmada (Halıgur ve Özmen, 2011), koyun ve keçilerde SAA ve TNF - α ekspresyon düzeyleri ile pnömoni şiddeti arasında korelasyon bulunmuş; bu iki APP, pnömoninin ciddiyetini değerlendirmek için biyobelirteçler olarak önerildi Sevimli ve diğerleri (2015), ciğerlerinde ve karaciğerlerinde kist hidatik, nekroz ve iltihaplanma bulunan sığırlarda SAA ve IL - 6 düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Hidatik kist enfeksiyonlarında SAA'nın diğer APP'lere göre daha duyarlı bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir.

## 2.3. Köpeklerde Enfeksiyöz Hastalıklarda CRP Önemi

APP'ler, enflamatuar sitokinlere (örn., IL - 1, IL - 6, TNF - a) yanıt olarak konsantrasyonu en az % 25 (Casella ve diğerleri, 2013; Ceron ve diğerleri, 2005) değişen proteinlerdir; sırasıyla konsantrasyonun artmasına veya azalmasına bağlı olarak pozitif veya negatif olarak kabul edilirler. Ek olarak, büyüklüklerine göre majör (10 - 1000 kat artan APP' ler, saldırıdan 24 - 48 saat sonra zirveye ulaşır), orta (5 - 10 kat, saldırıdan 48 - 72 saat sonra zirveye ulaşır) ve küçük (2 kattan daha az artış) olarak sınıflandırılırlar. APP'ler, fagositozun teşvik edilmesi, sitokin üretiminin indüklenmesi, kemotaksinin inhibisyonu ve nötrofil fonksiyonunun modülasyonu gibi çeşitli anti-enflamatuar ve immünomodülatör fonksiyonları paylaşır (Casella ve diğerleri, 2013; Ceron ve diğerleri, 2005). Aşağıda şekil – 3 te CRP dahil akut faz yanıtını indükleyen faktörler, şekil – 4’te ise CRP’nin bazı biyolojik fonksiyonları gösterilmiştir.



Şekil 3. CRP dahil akut faz yanıtını indükleyen faktörler (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022)



Şekil 4. CRP'nin bazı biyolojik fonksiyonları (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022)

APP'lerdeki değişiklikler türe özgüdür. CRP, köpeklerde önemli bir pozitif APP'dir ve bu türdeki en duyarlı APP' dir (McClure ve diğerleri, 2013). Canine CRP, yaklaşık 100 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve her biri yaklaşık 20 kDa'lık bir görünür katı ağırlığa (MW) sahip 5 alt birimden oluşur (Jasenky ve diğerleri, 2014). Çoğunlukla IL - 1, IL - 6 ve TNF –α (Paul ve diğerleri, 2011) gibi sitokinler tarafından proinflamatuar stimülasyondan sonra üretilir. CRP' nin kan konsantrasyonu, inmatuar uyarandan sonra 4-6 saat içinde dramatik bir şekilde değişir ve çoğu durumda doku travmasının fiziksel derecesini yansıtan yaklaşık 24 - 48 saat sonra maksimum konsantrasyonuna ulaşır. CRP' nin biyolojik işlevlerinden bazıları Şekil 4' de gösterilmektedir. CRP' deki artış, düşük özgüllüğü nedeniyle etiyolojik tanı belirteci olarak kabul edilmemelidir. Bununla birlikte, oldukça hassastır ve subklinik hastalık varlığında büyük tanısal değere sahiptir. CRP' nin çeşitli inflamatuar ve inflamatuar olmayan durumlardaki artışı (Fransson ve diğerleri, 2004; Ferreira ve diğerleri, 2021) Tablo 7’ de gösterilmektedir. Bu nedenle, erken tedaviye karar verilirken böyle bir analiz dikkate alınmalıdır ve iyileşmeye rehberlik edebilir.

Tablo 7. Çeşitli hastalıklardaki CRP konsantrasyon değerleri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hastalık/Patoloji** | **Ölçülen CRP Seviyesi** | **Referans** |
| *Bordetella bronchoseptica* enfeksiyonu | 720 µg/mL  20 µg/mL | Yamamoto ve diğerleri, (1994)  Canonne ve diğerleri, (2021) |
| Aspirasyon pnömonisi | Semptomatik 65.03µg/mL | Canonne ve diğerleri, (2021) |
| Leishmaniosis | Asemptomatik 30.08g/ml | Martínez-Subiela ve diğerleri, (2002) |
| *Trypanasoma brucei* | >160µg/ml | Ndung’u ve diğerleri, (1991) |
| *Babesia canis* | >200 µg/mL | Matijatko ve diğerleri, (2007) |
| *Dirofilaria immitis* | 69.9 µg/mL | Asawakarn ve diğerleri, (2021) |
| Parvovirus enteritis | Canlı—100.6 µg/mL  Eks—146.3 µg/mL | McClure ve diğerleri, (2013) |
| Diskospondilitis | 100.7 µg/mL | Nye ve diğerleri, (2020) |

### 2.3.2. Veteriner Hekimlikte Bulunan Klinik Kaynaklar

C - reaktif proteini ölçmek için ELISA, immünoturbidometrik testler, lateks aglütinasyon ve zamana bağlı bir immünoflorometrik test dahil olmak üzere çeşitli yöntemler vardır (Paul ve diğerleri, 2011). Kullanılan antikorların çapraz reaktivitesi ve özellikle farklı vücut sıvıları değerlendirildiğinde (örn. kan ve sinoviyal sıvı) farklı saptama limitleri nedeniyle tüm APP'lerin ölçümü için yalnızca doğrulanmış testler kullanılmalıdır (Boal ve Carreira, 2015).

İmmünotürbidimetrik test, köpeklerde CRP kan seviyesini ölçmek için hızlı sonuçlara ihtiyaç duyulduğunda klinik laboratuvarlarda en sık kullanılan testtir. ELISA testlerine kıyasla daha yüksek kesinliği nedeniyle, araştırma projelerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. CRP, -10 ◦C' ye 4 aya kadar (Riley ve diğerleri, 1972) ve daha düşük sıcaklıklarda daha da uzun süre (Kjelgaard-Hansen ve diğerleri, 2003) dayanıklı olduğundan, numuneler daha sonraki analizler için saklanabilir.

Çoğu klinik veteriner klinik laboratuvarında, rutin CRP analizi için yalnızca kan serumu önerilmektedir. Çeşitli antikoagülanlar da kullanılabilir, ancak ölçüm sonucunu bozabilirler. Bir çalışmada, CRP değerleri trisodyum sitratlı örneklerde seruma göre anlamlı derecede düşüktü (% 30), fakat lityum heparin veya tripotasyum etilendiamin tetraasetik asit (EDTA K3) kullanıldığında belirgin bir fark oluşmadığı gözlendi (Martínez-Subiela ve Jeron, 2005) . Hem EDTA hem de sitrat, pıhtılaşmayı önlemek için kalsiyumu uzaklaştırırken, heparin bunun yerine antitrombin III' e bağlanarak etki eder, bu da bu mekanizmaların gözlenen bozukluklardan sorumlu olmadığını ve şu ana kadar nedeninin bilinmediğini gösterir. Ancak, bu pıhtılaşma önleyici kullanılan numunelerdeki CRP seviyeleri çok düşüktü; bu nedenle dikkatle yorumlanmalıdır. Öte yandan, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda CRP CRP serum ve plazma konsantrasyonunda bir fark göstermemiştir (Dossus ve diğerleri, 2009). Çeşitli çalışmalara göre, çeşitli değerler referans aralığının (RI) üst nokta değeri olarak kabul edilir: < 5 µg / mL (Casella ve diğerleri, 2013; Yamashita ve ark., 1994), < 10 µg / mL (Eckersall ve diğerleri, 1989), 0.22 – 4.04 µg / mL Martínez-Subiela ve diğerleri, 2004), 0.8 – 16.4 µg / mL (Otabe ve diğerleri, 1998), 8.4 ± 4.6 µg / mL (Yamamoto ve diğerleri, 1994), 0.48 ± 0.17 µg / mL (Yamamoto ve diğerleri, 1992). Bu nedenle, literatürde bildirilen RI'lar değişkendir, ancak bildirilen aralıklar çok geniş değildir (URL' ler yaklaşık 5 ile yaklaşık 20 µg / mL arasında değişir). Çalışmalar veya laboratuvarlar arasındaki bu varyasyonun olası kaynakları, daha önce tartışıldığı gibi yöntem, protokol, reaktif ve antikoagülan ve aletlerin saklanmasına dayanmaktadır (Nakamura ve diğerleri, 2008). ELISA kullanıldığında okuma lipemi, hemoliz ve bilirubinemiden de etkilenebilir, ancak immünotürbidimetrik testlerde etkilenmez (Ceron ve diğerleri, 2005; Hillström ve diğerleri, 2014). Özellikle poliklonal insan antikorları kullanıldığında ve mekanizma insan CRP'si ile kalibre edildiğinde ölçüm klinik olarak kritik ölçüde değişebilir. Bu tür bir uygulama da, çeşitli partilerde farklı çapraz reaktivite beklenebileceğinden, partiden partiye doğrulama gerektirir (Kjelgaard-Hansen ve diğerleri, 2003).

C - reaktif protein dünya çapında türe özgü olduğu kanıtlanmış son derece doğru bir parametre olduğu kanıtlanmış olsa da, asla tek bir parametre olarak yorumlanmamalıdır. Bazı laboratuvarlar, biyokimya panellerinin bir parçası olarak CRP' yi de içermektedir, ancak 2008'de yayınlanan ve 2019'da güncellenen Yedi Nokta Planı (Ceron, 2019), farklılıklarının yüksek tanısal değeri nedeniyle uygulanacak majör pozitif, majör negatif ve orta derecede akut faz proteinlerini içeren daha geniş bir APPs profili önerir. Bir örnek olarak, yazarlar, normal bir CRP seviyesinin eşlik ettiği haptoglobindeki eşzamanlı artışın, olası bir hiperadrenokortisizm teşhisini önerebileceğini açıklıyor. Enflamatuar bir sürecin değerlendirilmesinin bir başka önemli kısmı da beyaz kan hücresi sayısıdır (WBC); ancak APP'ler WBC'den daha kararlıdır (Ceron, 2019). WBC, iltihaplanma söz konusu olmadığında bile değişir. Nötrofili ve lenfopeni marjinasyonun inhibisyonunun bir sonucu olabilir ve stres ve glukokortikoid tedavisinin her ikisini de indükleyebileceği iyi bilinmektedir (Hekman ve diğerleri, 2014). Şüpheye düştüğünüzde, tek başına CRP ölçümü bile bu tür kaymaların altında yatan nedeni belirlemeye yardımcı olabilir.

### 2.3.3. Sağlıklı Köpeklerde CRP Konsantrasyonları

Diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında, zaman içinde CRP'deki küçük değişiklikler teşhis veya prognostik amaçlarla ilgili olabilir. Sağlıklı bir bireyde temel CRP konsantrasyonunun elde edilmesi ve daha sonra diğer sonuçlarla karşılaştırılması tavsiye edilir (Carney ve diğerleri, 2011); geniş referans değerleri ve bireysel farklılıklar nedeniyle en uygun yaklaşım budur. Ancak veteriner hekimlikte nadiren yapılır. Klinik uygulamada temel CRP, birçok ülkede rutin biyokimya panellerinin bir parçasıdır, ancak henüz dünya çapında bir standart değildir. Dahil olmadığı ülkelerde ek olarak çalıştırılması önerilmelidir; değerin ayrıca potansiyel hastalıktan önce başlangıç değeri kaydedilmesinin istenmediği durumlarda, en pratik öneri, hastanın sağlık durumunun takipler sırasında zaman içinde tekrarlanan CRP ölçümleri ile izlenebilmesi ve buna kıyasla olası değişiklikleri değerlendirebilmesidir.

Cinsle ilgili bazı farklılıklar olabilir. Klinik olarak sağlıklı Minyatür Schnauzer'larda (MS) (Wong ve diğerleri, 2011) (medyan 4.0 µg / mL, minimum – maksimum 0 – 18.2 µg/mL), CRP'nin çalışmanın MS olmayanlarından daha yüksek olduğu belgelenmiştir (medyan 0.1 µg/mL, minimum - maksimum 0 – 10.7 µg/mL). Başlangıçtaki serum CRP konsantrasyonunun, yatkın oldukları MS köpeklerinde hiperlipidemi ve pankreatiti tahmin edip edemeyeceği veya bunlarla korele olup olmadığı açık değildir, ancak hipertrigliseridemi ve pankreatit arasındaki bir ilişki insanlarda iyi belgelenmiştir (Gan ve diğerleri, 2006).

Gündüz ve gece sirkadiyen ritimlerinde CRP konsantrasyonunda hiçbir değişiklik gözlenmedi (Martínez-Subiela ve diğerleri, 2004). Yumurtlamadan 30 - 45 gün sonra 2 - 4 kat artışla (70 - 90 µg / mL) zirve yapan hamile dişilerde değişimler fark edilir (Kuribayashi ve diğerleri, 2003). Zirveden sonra konsantrasyon düşse de doğuma kadar yüksek kalır (Kimura ve Kotani, 2008). Şimdiye kadar, köpekler yaşlandıkça CRP seviyelerinde farklılıklar olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte, köpeklerin terebentin yağı ile aşılandığı bir çalışmada, 1 aylık köpekler maksimum 15 kat CRP artışı gösterirken, 3 aylık ve daha büyük köpekler değeri 26 kata kadar çıkarmıştır (Hayashi ve diğerleri, 2001). Bu nedenle, CRP, 3 aylıktan küçük köpeklerde tanısal olmayabilir çünkü enflamasyona yanıt, 3 aylıktan küçük köpeklere göre önemli ölçüde daha düşüktür.

### 2.3.4. Fiziksel Egzersiz

Fiziksel aktivite, farklı türlerde APP konsantrasyonlarındaki bir değişiklikle ilişkilidir ve egzersizin süresi ve türü ile bağlantılıdır(Witkowska-Piłaszewicz, ve diğerleri, 2019). Yarış Tazılarında kısa süreli egzersizin etkisine odaklanan bir çalışmada, CRP konsantrasyonunda bir azalma bulunurken, diğer APP' lerin seviyeleri egzersizden 2 saat sonra artış gözlenmiştir (örn., serum amiloid A ve haptoglobin) (Tharwat ve diğerleri, 2014). Alman Çoban Köpeklerinde egzersizden hemen önce ve 6 saat sonra CRP ölçüldü; 1 kattan daha düşük bir artış gösteriyor (40.69 ± 16.48 µg/mL'den 45.00 ± 13.37 µg / mL' ye kayma), bu da değişikliğin istatistiksel olarak önemsiz olduğu anlamına geliyor (Goldírová ve diğerleri, 2017). Organizmanın çok düzeyli reaksiyonunun altında yatan nedenler olarak glukoz homeostazı, asit-baz ve elektrolit dengesindeki bozukluklar öne sürülmüştür. Diğer yazarlar, av köpeklerinde daha kısa bir süre boyunca CRP konsantrasyonlarını ölçtüler.

Egzersizin 3 saatlik süresiyle, test egzersizden hemen önce (T0), hemen sonra (T1) ve bittikten bir saat sonra (T2) yapıldı (Casella ve diğerleri, 2013). Kontrol grubunda T0, T1 ve T2' de değişiklik olmamasıyla karşılaştırıldığında 4 kat önemli bir artış (1 ug / mL'den (T0) 4.5 ug / mL'ye (T1)) gözlendi. Özellikle, bu çalışmada, antrenmandan 1 saat sonra CRP değeri zaten T0 ile aynı değere düşmüştür. Yazarlar tarafından, genel APP artışının bu hayvanlarda subklinik artrit ile ilgisi olabileceği tartışıldı, ancak egzersizden önce ve sonra gerçekleştirilen beyaz kan hücreleri (WBC) sayımı, muhtemelen böyle bir olasılığı dışlayan bir değişkenlik göstermedi. CRP artışı, diğer türlerde belgelenmiş olan egzersiz APR benzeri yanıtla bağlantılı olabilir (Witkowska-Piłaszewicz ve diğerleri, 2019).

Dayanıklılık egzersizinin neden olduğu CRP değişikliklerinin, gerçek bir inflamatuar yanıtın neden olduğu değişikliklerden ayırt edilemeyeceği gerçeği, başka bir çalışma tarafından kanıtlanmıştır (Goldírová ve diğerleri, 2017; Tharwat ve diğerleri, 2014; Wakshlag ve diğerleri, 2010). Kızak köpekleri seçkin atletlerdir ve günlerce koşmaya dayanabilirler. Yüksek WBC sayısı ve/veya 39.4 ◦C'nin üzerinde rektal sıcaklık gösteren adaylar çalışma dışı bırakıldı; 12 sağlıklı, melez köpek 4-5 günde 557 km koştu. Antrenman başlamadan 48 saat önce ve antrenmanı tamamladıktan sonraki 20 dakika içinde yapılan testlerde 10 kattan fazla artış gözlemlendi (ortalama 22.4 ± 16.3 µg / mL'den 263.3 ± 103.8 µg / mL' ye yükseldi). CRP konsantrasyonu, 1650 km' lik bir yarışı tamamlayan kızak köpeklerinde de ölçüldü ve önemli değişiklikler gözlemlendi: CRP (medyan [aralık]) başlangıç: 18 µg / mL (Griebsch ve diğerleri, 2009; Goldírová ve diğerleri, 2017) ; orta nokta: 119.76 µg/mL (Ferreira ve diğerleri, 2021; Mitchell ve diğerleri, 2009) bitiş: 60 µg / mL (Ferreira ve diğerleri, 2021; Asawakarn ve diğerleri, 2021; Yazwinski ve diğerleri, 2013). 65 kızak köpeği üzerinde yapılan başka bir çalışmada, CRP konsantrasyonunun bir eğitim seansı ve uzun mesafe yarışından sonra arttığı belgelenmiştir (Fergestad ve diğerleri, 2015). Orada, hem bitiren hem de bitirmeyen köpeklerde CRP seviyesinin yükseldiği doğrulandı. Bu nedenle, bu APP bir köpeğin yarışa hazır olduğunu gösteremez. Öte yandan, rabdomiyolizli kızak köpeklerinde, sağlıklı hayvanlara kıyasla CRP seviyesi 2 kat yüksekti (308' e karşı 164 µg / mL) (Frye ve diğerleri, 2018).

Bu nedenle, CRP konsantrasyonundaki değişiklikler, özellikle dayanıklılık eğitiminde, yarışan köpeklerde fiziksel adaptasyonu izlemek için yararlı bir belirteç olabilir. Sonuçların yorumlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, ancak CRP'nin yarılanma ömrü 19 saat olduğu için (Coventry ve diğerleri. 2009), inflamatuar hastalık olmamasına rağmen bir egzersiz yapan bir köpekte klinisyen daha yüksek bir değer tespit edilirse şaşaırmamalıdır.

Sonuç olarak, hangi hayvanın fiziksel çaba gösterebileceğini belirlemek için serum CRP kullanılmamalıdır. Ayrıca, dejeneratif eklem hastalıklarının kan dolaşımındaki bu parametreyi artırmadığına dair kanıtlarla desteklenmektedir (Boal ve Carreira, 2015).

### 2.3.5. Bakteriyel ve Viral Etiyoloji Hastalıkları

Bakteriyel enfeksiyonlar, en yoğun inflamatuar süreçleri üretebilir ve anafilaksinin yanı sıra, etkilenen hayvanın şok nedeniyle ölümüyle sonuçlanabilir . İnsan tıbbında, yüksek CRP kan konsantrasyonunun bakteriyel enfeksiyonlar için bir şekilde özgüllüğün bir belirteci olduğuna dair eski bir genelleme vardı. Benzer şekilde, veterinerlik tıbbında, septik pnömoni, köpeklerde 100 µg / mL'nin üzerindeki seviyelerle bağlantılı olacaktır (Hindenberg ve ark., 2020); bu yaklaşım beşeri tıpta değişmiştir ve parametrenin daha çok akut öksürüğü olan hastalarda reçete edilen antibiyotik tedavilerinin sayısını azaltmak için kullanıldığı gösterilmiştir (Calls ve Ebell, 2018).

Referans olarak, CRP konsantrasyonları 100 ug / mL'den yüksek olan 147 köpeği içeren bir çalışmada, 86 / 147 köpeğin ilişkili bir enflamasyonu vardı, ancak bunların yalnızca 33 / 147'sinde (% 22) doğrulanmış bir bakteriyel enfeksiyon ve 11 köpekte viral bir enfeksiyon vardı. Enfekte köpekler ile diğer herhangi bir grup (travmalı, neoplazili hayvanlar vb.) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Hindenberg ve diğerleri, 2020). Bu nedenle, aşırı yüksek CRP konsantrasyonları, altta yatan etiyolojinin veya bakteriyel enflamasyonun tanımlanmasının basit bir şekilde sonuçlandırılmasına izin vermez ve bir antibiyotik verilmesine karar vermek için kullanılamaz. Yazarlar ayrıca CRP'nin organa özgü bir şekilde yükselmediği ve bulaşıcı hastalıklara özgü olmadığı sonucuna varmışlardır.

Yakın tarihli başka bir çalışmada, bu kadar yüksek CRP konsantrasyonu değerleri gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sepsis ve travmalı köpekler arasında bir karşılaştırma, birinci grupta anlamlı olarak daha yüksek bir artış göstermiştir (Ruggerone ve diğerleri, 2021).

Ek olarak, başvuru noktasında CRP değerlendirmesi güvenilir bir prognostik belirteçti. Benzer şekilde farklı bir yayında sepsisin CRP'ye dayalı olarak aseptik Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu'ndan (SIRS) ayırt edilemeyeceği sonucuna varılmasına rağmen, her iki durumda da başlangıç konsantrasyonundan ziyade CRP'nin hızlı düşmesi iyi bir prognostik belirteç olmuştur (Gebhardt ve diğerleri, 2009). Ek olarak, SIRS veya sepsisli köpeklerde (165 ± 82 µg / mL) lokalize inflamasyonu olanlara (108 ± 70 µg / mL) göre daha yüksek ortalama CRP konsantrasyonları bulunmuştur (Torrente ve diğerleri, 2015).

C - reaktif protein, antibiyotik tedavisine rehberlik etmede yararlı olduğunu kanıtlar ve kişinin ne zaman kesilmesi gerektiğini belirlemesine izin verir. Diğer parametrelerin yanı sıra, enfeksiyöz dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu hastalıklarına eşlik eden CRP düzeylerine ilişkin derinlemesine bir analiz yapılmıştır (Viitanen ve diğerleri, 2017). Toplam 106 köpekte, bakteriyel pnömoni teşhisi konan 22 köpekte, diğer solunum yolu hastalıkları (bakteriyel trakeobronşit, idiyopatik pulmoner fibroz, kronik bronşit, kardiyojenik pulmoner ödem, eozinofilik bronkopnömopati) olan köpeklere göre CRP'de önemli ölçüde daha yüksek bir artış görülmüştür. Bakteriyel pnömonili köpeklerde serum CRP, antibiyotik tedavisinin süresini yönlendirmek için başarılı bir şekilde kullanıldı ve CRP normalizasyonundan 5 - 7 gün sonra durduruldu (Viitanen ve diğerleri, 2017); bu bulgu, APP değerlendirmesinin veteriner hekimlikte terapötik yaklaşımı (yani antibiyotik veya destekleyici tedavi kullanma ihtiyacını) desteklemek ve dirençli bakteri suşları oluşturma riskini en aza indirmek için kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Kesin aşılama süresinin ayarlandığı deneysel koşullarda, daha kesin teşhis kriterleri oluşturulabilir. 720 µg/mL (ortalama 478 µg / mL) kadar yüksek CRP konsantrasyonları, Bordetella bronchiseptica ile intratrakeal aşılamadan 24 saat sonra kaydedildi ve daha sonra 20. güne kadar sürekli olarak düştü, 36. günde tekrar aşılanan köpeklerde ilk pik o kadar yüksek değildi (Yamamoto ve diğerleri, 1994). Öksürme gibi klinik semptomlar ilk aşılamadan 1 - 3 gün sonra başladı ve 5. güne kadar tüm köpeklerde CRP > 100 µg/mL görüldü.

Tersine, *Bordetella bronchiseptica* enfeksiyonu ve aspirasyon bronkopnömonisi olan köpeklerde CRP konsantrasyonlarının karşılaştırılmasına dayanan retrospektif bir çalışma yapılmıştır (Canonne ve diğerleri, 2021). Köpeklerin hepsinde CRP yükselmişti. Bununla birlikte, bu kadar dramatik CRP yükselmesi hiç kaydedilmedi, aspirasyon bronkopnömonili grupta artış anlamlı derecede yüksekti (20'ye karşı 118 µg / mL). Bu iki çalışmanın bulguları, hastaların yalnızca CRP değerlerinin 100 µg/mL'den yüksek olmasına ve solunum semptomlarına dayalı olarak bakteriyel pnömoniden etkilenmiş olarak sınıflandırılamayacağını göstermektedir; bu ciddi bir kavramsal hata olur; farklı çalışmalardan ve laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar birbiriyle karşılaştırılamadığından veya bir hastalığı adlandırma kriterleri her zaman klinik sunuma, tanısal görüntülemeye ve septik durumlarda da kültüre ve tabii ki laboratuvar sonuçlarına dayandığından ; ancak bunlar, nadir istisnalar dışında, yardımcı bilgiler sağlayabilir ve tek başına bir tanı kriteri olarak çalışmaz. Ek olarak, üst solunum yolu hastalıkları gibi başka hava yolu hastalıkları olan köpeklerde CRP'de hiç bir artış görülmeyebilir (örn. rinit) (Nakamura ve diğerleri, 2008).

Parvoviral enteritte, yavru köpeklerde serum CRP konsantrasyonu prognoz ile ilişkilendirilmiştir (McClure ve diğerleri, 2013). Bu çalışma sırasında, başvuru anındaki ve 12 ve 24 saat sonraki CRP seviyeleri, olasılık oranı ile pozitif, hayatta kalma süresi ile negatif olarak ilişkiliydi. Hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, kabulden 24 saat sonra CRP konsantrasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 86.7 ve % 78.7 idi.

Sonuç olarak, CRP konsantrasyonundaki bir artış, yalnızca devam eden enfeksiyonu düşündürebilir ve klinisyeni kültür ve antibiyogram istemeye teşvik edebilir. Duyarlılık testi ve patojenin hedeflenmesi gibi ileri teşhis teknikleri, antibiyotik direnciyle ilgili artan küresel sorun nedeniyle mümkün olduğunca sık yapılmalıdır.

### 2.3.6. Paraziter Etiyoloji Hastalıkları

Birçok paraziter hastalıkta CRP değişikliklerinin dinamikleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Özellikle, hastalığın patojenitesini incelemek, teşhis veya prognostik rolünü anlamak veya tedavilere verilen yanıtları ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanıldığı *Babesia spp*. istilaları araştırıldı. *Babesia canis*'li 50 köpekte, imidokarb tedavisinden önce kaydedilen en yüksek CRP konsantrasyonu 200 µg / mL' yi aşmıştır (Matijatko ve diğerleri, 2007).

Leishmaniasis vakalarında, CRP konsantrasyonları ile antikor seviyeleri arasında bir korelasyon yok gibi görünmektedir, ancak semptomatik köpekler asemptomatik olanlardan daha yüksek CRP göstermektedir (Martínez-Subiela ve diğerleri, 2002). Köpeklerde leishmaniasis'in her zaman WBC'de değişikliklere yol açmadığı bulgusu, CRP'nin parazitin neden olduğu bir enflamasyonu düşündüren tek parametre olabileceği bir klinik ortamda çok önemlidir (Ceron, 2019). Ancak bu bozukluğun tedavisi söz konusu olduğunda, CRP değişiklikleri dikkatle yorumlanmalıdır (Paltrinieri ve diğerleri, 2020). Benzer şekilde, *Neospora caninum* istilası APR'yi etkileyerek APP konsantrasyonunda bir artışa yol açabilir (Ferreira ve diğerleri, 2021). *Toxocara canis* istilasından sonra ve köpek monositik ehrlichiosis'te bazı değişiklikler kaydedildi(Mylonakis ve diğerleri, 2011; Zheng ve diğerleri, 2021). Demodikozda da CRP'nin anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Canonne ve diğerleri, 2021). İlginç bir şekilde, *Trypanosoma brucei* enfeksiyonlarında, CRP çok yavaş yükseldi ve 7 - 10. günlere kadar (> 160 µg / mL) zirve yapmadı (Ndung’u ve diğerleri, 1991).

C - reaktif protein, farklı Filarioidea türleri tarafından enfekte olanları ayırt etmek, subklinik enfeksiyonu olan köpekleri klinik bulgusu olan köpeklerden, komplikasyonları olan köpekleri (örneğin vena kava sendromu, tromboembolizm, pulmoner hipertansiyon) komplikasyonsuz köpeklerden ayırt etmek için filariazisli köpeklerde araştırılmıştır. *Dirofilaria immitis* gibi birkaç filarial solucan türü, köpeklerde CRP'de 1 - 4 kat artışa neden olabilirken (69.9 µg / mL), diğerleri ise sağlamaz, örneğin Brugia pahangi (12.9 µg / mL) (Asawakarn ve diğerleri, 2021).

Anaplasma phagocytophilum enfeksiyonundan mustarip bir köpekte, CRP artışı, bağışıklık aracılı poliartrit (IMPA) semptomlarının yaklaşan dönemleri ile ilişkilendirildi. CRP değerleri ayrıca kortikosteroid tedavi dozları ile negatif korelasyon gösterdi. İlk yüksek doz 30 günlük prednizolon tedavisi (1 - 2 mg / kg / gün) sırasında CRP 3 kat düştü. Prednizolon dozu 0.5 mg / kg / gün'e düşürüldüğünde CRP yeniden yükseldi ve kısa bir süre sonra bir sonraki semptomatik dönem ortaya çıktı (Kjelgaard-Hansen ve diğerleri, 2006); Bu, CRP'nin bu tür hastalıklarda semptomatik dönemleri tahmin etmek için ve ayrıca en düşük etkili dozu belirlerken bir rehber olarak kullanılabileceği sonucuna götürür.

### 2.3.7. Cerrahi Yaklaşımlar

Doku hasarına ister cerrahi bir prosedür, isterse kaza neden olsun, CRP'nin tek başına olayın bir sonucu olarak 24 saat içinde artması beklenebilir (Freeman ve diğerleri, 2009; Nevill ve diğerleri, 2010). CRP, cerrahi sonrası komplikasyonların, cerrahinin tipi, uzunluğu veya yeri dikkate alınmaksızın, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce erken saptanması için kullanılabilir (Löfqvist ve diğerleri, 2018). Rutin, daha az invaziv prosedürlerle ilgili olarak, dişi köpeklerde ovariohisterektomi (OHE) CRP seviyesini hiç etkilememiştir (Ahn ve diğerleri, 2021). Başka bir çalışmada, laparoskopi ile gerçekleştirilen OHE, laparotomiden (2 kat) daha küçük bir CRP yanıtına neden oldu ve genel yanıt çok hafifti. Her iki grupta da 24. saatten sonra CRP konsantrasyonu düşmeye başladı. Aynı çalışmada, vazektomi uygulanan köpekler neredeyse hiç CRP yanıtı göstermemiştir (Kjelgaard-Hansen ve diğerleri, 2013). Orşiektomi uygulanan ve amoksisilin ve karprofen ile tedavi edilen av köpeklerinde, ameliyattan sonraki ilk 24 saatte 17 kat artış kaydedildi (100 µg / mL' nin üzerine ulaşan) (Tvarijonaviciute ve diğerleri, 2011). Travmanın ciddiyet derecesi her zaman CRP düzeyi ile eşleşmez, ancak araştırmalar, ameliyat deneyimsiz bir cerrah tarafından yapıldığında, bu tutarsızlığın en olası nedeninin uzayan süre olduğunu kanıtlamaktadır (Christensen ve diğerleri, 2015; Michelsen ve diğerleri, 2012)

Çeşitli anestezi protokolleri, cerrahi sonrası CRP düzeylerini etkilemiyor gibi görünmektedir (Christensen ve diğerleri, 2015; Sibanda ve diğerleri, 2009). Ek olarak, tek CRP ölçümlerinin cerrahi sonrası inflamasyon ve prognoz açısından sınırlı değeri vardır (Saunders ve diğerleri, 2009). Bu iddianın cerrahi prosedürlerin ötesine geçebileceğine inanıyoruz.

### 2.3.8. Ortopedik Hastalıklar

Topallık vakalarında, CRP değerlendirmesi, immün aracılı veya septik poliartrit ile intravertebral disk protrüzyonu (Nakamura ve diğerleri, 2008) ve akut intervertebral disk ekstrüzyonuna sekonder parapleji (Foreman ve diğerelri, 2021) gibi CRP'de değişiklik oluşturmayan diğer durumlar arasında ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir. Patellar luksasyon genellikle ameliyat gerektirir, ancak kendi başına ciddi travma veya iltihaplanmaya neden olmaz, aksi halde ameliyat bekleyen sağlıklı köpekler fizyolojik CRP konsantrasyonları göstermiştir. Ameliyattan 24 saat sonra 2 - 6 kat artış (medyan 92 µg / mL) kaydedildi (Jervan ve diğerleri, 2020). CRP, diskospondilit için spesifik olmayan bir biyobelirteç olabilir, ancak muhtemelen ateş, lökositoz, nötrofili ve hiperglobulinemiden daha hassastır. Ancak, pozitif bakteri kültürü ile bir ilişki yoktur (Trub ve diğerleri, 2021). Bakteriyel diskospondilitli köpeklerde 14 / 16 vakada, pireksi olan 12 köpeğin ve lökositoz yaşayan 6köpeğin aksine CRP (100.7 µg / mL) seviyesi yükselmiştir (Trub ve diğerleri, 2021). Bu nedenle, CRP'nin septik ve septik olmayan eklem hastalıklarını ayırt etmek için kullanılıp kullanılamayacağı veya klinik tedaviyi yönlendirmek için kullanılıp kullanılamayacağı (örneğin, ameliyatın gerekliliği, sonrasında da artması bekleniyor) hala net değildir.

### 2.3.9. Otoimmün Hastalıklar

C - reaktif protein, semptomatik (yani SIRS ile ilişkili) immün aracılı durumlarda, hastalığın türünden bağımsız olarak yükselir (örn., immün aracılı hemolitik anemi - IMHA, immün aracılı trombositopeni - IMTP). IMHA'nın akut başlangıcı yaşamı tehdit eden bir olaydır. Kanıtlar, bu köpeklerde (Grobman ve diğerleri, 2017; Nakamura ve diğerleri, 2008) yüksek CRP bulguları ile desteklenen SIRS'nin (Smith ve S. A., 2007) eşlik ettiğini düşündürmektedir. Çoğu durumda, IMHA'lı köpekler, kabul gününde tedavi ile normalleşen yüksek CRP değerleri (143 ± 89 µg / mL) gösterir (Griebsch ve diğereleri, 2009). IMHA, IMTP ve immün aracılı poliartrit (IMPA) olan köpeklerde CRP düzeylerinde anlamlı bir fark yoktur (Grobman ve diğerleri, 2017). Ek olarak, kortikosteroid alan IMHA'lı köpeklerde CRP konsantrasyonları neredeyse 1 kat daha düşüktür, ancak başlangıç CRP seviyeleri ile taburcu olana kadar hayatta kalma arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

C - reaktif protein, Steroide Duyarlı Menenjit-Arteritte (SRMA) yükselir, ancak nedeni bilinmeyen meningoensefalitlerde yükselmez, ancak SRMA'daki artışın büyüklüğü diğer inflamatuar hastalıklardakine benzerdir. Beynin bir grup otoimmün hastalığında, kaynağı bilinmeyen meningoensefalitlerde, CRP artışının gözlendiği steroide yanıt veren menenjit artritinin (SRMA) aksine sistemik inflamasyon gerçekleşmediğinden (Andersen-Ranberg ve diğerleri), CRP genellikle referans değerler içinde kalır (Andersen-Ranberg ve diğerleri, 2021; Lowrie ve diğerleri, 2009; Zilli ve diğerleri, 2021). Bu ikisi arasındaki ayırıcı tanı genellikle maliyetli bir MR taraması gerektirdiğinden değerli bir bulgudur, ancak SRMA'nın neden olduğu kan CRP kayması, sistemik inflamatuar hastalığın neden olduğu bir kaymadan ayırt edilemez (de la Fuente ve diğerleri, 2012).

CRP, pemfigus foliaceous ve yüzeysel piyoderma arasındaki ciddi vaklarda ayrım yapmak için yararlı olabilir (Severo ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte, köpek atopik dermatiti için yararlı bir prognostik veya tedavi etkinliği biyobelirteci değildir (Favrot ve diğerleri, 2021). Bu nedenle, birçok çalışmanın ortak sonucu, CRP'nin, tek başına veya diğer tanı testlerine ek olarak, teorik olarak, hastalık tiplerine, klinik durumların ciddiyetine ve komplikasyonların varlığına bakılmaksızın bazı olası tanıları ayırt etmeye yardımcı olabileceğidir. CRP'nin otoimmün hastalıkları koruma ve önlemedeki rolü de araştırılmaktadır (Szalai ve diğerleri, 2004).

### 2.3.10. Neoplazi

Tümörlü hastalarda (hem insanlarda hem de veterinerlik tıbbında) CRP artışı, tümörün doğrudan etkisine bağlı değildir. Bunun yerine, ikincil enflamatuar/immün aracılı uyaranların bir sonucu olarak CRP artar. Bunun yerine, ikincil enflamatuar/immün aracılı uyaranların bir sonucu olarak CRP artar. Bu hipotezi desteklemek için, CRP'deki artışların artan evreleme, metastaz veya paraneoplastik komplikasyonlar (örn. ülserler, immün depresyon vb.) sebebiyle olduğunu ispatlayan düzinelerce çalışma yapılmıştır. Küçük bir popülasyon üzerinde yapılan bir çalışma, neoplastik durumun CRP konsantrasyonu üzerinde çok sık bir etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır (Hindenberg ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, 2020'de yayınlanan kapsamlı bir araştırma makalesi, immün aracılı ve neoplastik hastalıkları olan hastalarda CRP konsantrasyonlarının en sık ve en büyük ölçüde arttığını göstermektedir (Nakamura ve diğerleri, 2008). Hemanjiyosarkom, nazal adenokarsinom, kolanjioselüler karsinom, akut lenfoblastik lösemi, malign histiyositoz, lenfoma, malign mezotelyoma ve intestinal adenokarsinomun CRP konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı bulundu. Bu vakalardan hematopoietik tümörler en büyük yükselmeye neden olabilir. Bu vakalardan hematopoietik tümörler en büyük yükselmeye neden olabilir. Ek olarak, yayılmış tümörler, CRP'yi hiç yükseltmeyebilen lokalize tümörlere göre daha yüksek CRP artışlarına neden olma eğilimindedir (örn. leiomyosarkom, meme bezi tümörleri) (Nakamura ve diğerleri, 2008; Teckles ve diğerleri, 2009). Multisentrik lenfomalı köpeklerde, düşük fizyolojik CRP seviyesinin remisyon elde etmekle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nielsen ve diğerleri, 2007). Ayrıca, yüksek CRP ile malignite arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Dişi köpeklerde meme tümörlerinde evre I, II, III ve IV' te, sadece evre IV'te önemli bir artış (yaklaşık on kat) gözlendi. Bir metastaz olmadıkça veya tümörün çapı 5 cm'den büyük olmadıkça, lezyonların APP üretimi için çok zayıf bir uyaran olabileceği varsayılmıştır. Evre IV'ün neden V'den daha yüksek konsantrasyonlar gösterdiği bilinmemektedir (Tecles ve diğerleri, 2009).

Bununla birlikte, CRP konsantrasyonundaki değişiklik, yalnızca sonucu, tedaviye yanıtı ve tümörün invazivliğini tahmin etmek ve ayrıca tedavilere yanıtı zaman içinde izlemek için yardımcı bir araç olmalıdır ve tanısal görüntülemenin yerini alamaz.

### 

### 2.3.11. Diğer Hastalıklar

Genel olarak, enflamatuar barsak hastalığında (IBD), CRP semptomlarla birlikte periyodik olarak yükselir ve etkilenen organdan bağımsız olarak başarılı prednizolon ve metronidazol tedavisinden sonra düşer (Jergens ve diğerleri, 2003). 51 köpek arasında IBD ve diğer kronik gastrointestinal hastalıkları olan köpeklerde CRP konsantrasyonlarında fark bulunmadı (McCann ve diğerleri, 2008). Bununla birlikte, çok yeni bir çalışmada, CRP'nin duodenal histopatolojik şiddet belirtecinin göstergesi olarak klinik değeri değerlendirilmiş ve köpeklerde IBD değerlendirme indeksi ile pozitif bir korelasyon doğrulanmıştır (Lee ve diğerleri, 2021).

Köpek akut pankreatiti, veterinerlik pratiğinde yaygın bir hastalıktır; bununla birlikte, klinik sunumlar subklinikten şiddetli ve yaşamı tehdit edene kadar değişir. Bu nedenle, çalışmalar arasında farklılıklar vardır ve bunlar hasta seçimi ve dahil etme kriterlerine (örneğin, farklı pankreatit tipleri/kökenleri, farklı faz veya hastalık süresi vb.) ve nihai olarak SIRS'nin varlığına veya yokluğuna bağlı olabilir.

Spontan akut pankreatitli 16 köpekte başvuru gününde ölçülen CRP 2 - 5 kat daha yüksekti ve 5. günde RI'ye geri dönmedi (Holm ve diğerleri, 2004). Diğer yazarlar, pankreatitli köpeklerde, muhtemelen prezentasyondan önceki daha uzun, subklinik dönem nedeniyle, RI içinde CRP bildirmektedir (Galezowski ve diğerleri, 2010). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada pankreatit teşhisinde en sık kullanılan belirteç olan serum köpek pankreatik lipaz immünoreaktivitesinin (cPLI), CRP ile birlikte hastanede yatan köpeklerde klinik iyileşme için objektif biyobelirteçler olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Torrente ve diğerleri, 2015). Ek olarak, 31 köpek, kemirgen ve insan çalışmasının bir meta-analizi, kortikosteroidlerin dolaşımdaki CRP düzeyleri ve hastaneye yatış üzerindeki yararlı etkisini gösteren kanıtlar sağlar; pankreatit atağı sırasında uygulanması bazen tartışmalıdır (Bjørnkjær-Nielsen ve diğerleri, 2021).

825 köpekte altta yatan nedene bakılmaksızın (medyan 140 µg/mL) yüksek vücut sıcaklıklı köpeklerde CRP'nin daha yüksek olduğu, ancak lineer bir korelasyon olmadığı bulundu. Benzer şekilde, daha yüksek WBC sayısı (>17.500), daha yüksek CRP (385 köpek, medyan 38 µg/mL) ile koreleydi ve doğrusal bir korelasyon da yoktu. CRP, düşük plazma albümin konsantrasyonları (albümin < 26 µg / mL, medyan 50 µg / mL olan 128 köpek) olan köpeklerde daha yüksekti. CRP, düşük plazma albümin konsantrasyonu olan köpeklerde (albümin < 26 µg / mL, medyan 50 µg / mL olan 128 köpek), daha yüksek değere sahip olanlardan (408 köpek, medyan 8 µg / mL) daha yüksekti (Nakamura ve diğerleri, 2008). Bu nedenle CRP, inflamasyonun pozitif (ateş) ve negatif (albüminemi) göstergeleri ile ilişkilidir.

C-reaktif protein ayrıca, pyometra'yı kistik endometrial hiperplaziden (CEH) ayırmaya izin verecek potansiyel bir belirteç olarak da araştırılmıştır (Fransson ve diğerleri, 2004). Altta yatan neden CEH'nin aksine septik olduğu için pyometralılarda daha yüksek CRP değerlerine ulaşılması bekleniyordu. CEH'ye sıklıkla pyometra'da gelişen sistemik inflamasyon da eşlik etmez. Aslında, ortalama değerler pyometra için 3 - 4 kat daha yüksekti (CEH için 200,28 ± 93,51 µg / mL ve 53,51 ± 66,24 µg / mL).

Akut abdominal sendromu (AAS), birçok hastalığın neden olabileceği bir grup nonspesifik semptomdur. AAS ile bir kliniğe başvuran 32 köpekten oluşan bir çalışmada (Galezowski ve diğerleri, 2010), 21' inde CRP düzeyi yüksekti. CRP düzeyi ile daha sonra konan tanı (ör. pyometra, akut pankreatit, mide ülserasyonu vb.) arasında korelasyon bulunmadı.

CRP'si RI içinde olan köpeklerin hiçbiri ölmedi. Splenik hemanjiyosarkomlu bir köpek öldü (CRP 16.6 µg / mL) ve ötenazi uygulanan 6 köpek arasında CRP, 25 µg / mL ila 202.5 µg/mL aralığındaydı. 48 - 72 saat içinde ikinci tahlile kadar hayatta kalan ancak daha sonra ötenazi uygulanan/ölen tüm köpeklerde, CRP başlangıç değerlerinden düşmüştür. CRP ayrıca hayatta kalanlardan ziyade ölen köpeklerde büyük ölçüde düştü. Gastrik dilatasyonu olan köpeklerde, gastrik volvulus ve ürolitiazis CRP normal aralıktaydı, ancak diğer yazarlar gastrik dilatasyon volvulus cerrahisinden 24 ve 48 saat sonra CRP konsantrasyonunda önemli bir artış bildiriyor (Brunner ve diğerleri, 2021). Bu nedenle, CRP'nin durumun şiddeti ile arttığı ancak kısa sürede hızlı düşüşün olumsuz prognostik değer taşıyabileceği ve araştırmacılar kadar klinisyenler tarafından da dikkate alınması gerektiği sonucuna varılabilir.

# 

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1.Gereç

### 3.1.1.Hayvan Materyali

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine muayene amacı ile getirilen, sahipli, farklı yaş, ırk ve cinsiyetten 20 adet Ehrlichiosisli ve 10 adet sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 30 köpek araştırmanın hayvan materyalini oluşturdu.

### 3.1.2.Hayvan Muayenesi ve Gruplandırma Protokolü

Araştırmada çalışmaya dahil edilecek hayvanlar ehrlichiosis’in varlığı yönünden şüphe uyandıran ateş, iştahta azalma, kilo kaybı, depresyon, lenfadenopati, epistaksis, periferal ödem gibi hastalıkla ilişkili klinik bulgulara göre değerlendirildi. Ehrlichia mono ve ko-enfeksiyonlu hayvanların tanısı için alınan örnekler hızlı tanı test kitleri (IDEXX, SNAP 4DX plus, *Ehrlichia Canis, Ehrlichia Ewingii, A. phagocytophilum, Anaplasma platys, Borrelia burgdorferi, Dirofilaria immitis*; IDEXX, SNAP *Leishmania*, Westbrook USA) ile değerlendirilecektir. Ehrlichia yönünden mono-enfeksiyonlu köpekler çalışmaya alınırken, ko-enfeksiyonlu hayvanlar çalışmadan çıkarıldı ve yanlızca Erhlichiosisli köpekler araştırmaya dahil edildi.

Çalışmanın kontrol grubunu genel sağlık kontrolü ve rutin aşı uygulamaları sebebi ile kliniğe getirilen sağlıklı köpekler oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturmak amacı ile hayvanların yapılan fiziksel muayenelerinde; vücut sıcaklığının tespiti, mukozal muayeneler, kapillar dolum zamanları, vücut kondüsyon durumu, kilo kaybı, iştah, epistaksis, periferal ödem, depresyon durumu, paraziter mücadele ve kene enfestasyon geçmişleri veri havuzuna eklendi.

### 

### 3.1.3.Kan Örneklerinin Toplanması

Araştırma kapsamına alınan her bir hayvanın hematolojik verilerinin elde edilmesi amacı ile *Vena cephalica antrebrachii*’lerinden antikoagulantsız serum tüplerine 3 – 5 ml kan örnekleri alındı.



**Resim 1.** Çalışmadaki vakalardan kan örneklerinin alınması.

## 3.2.Yöntem

**3.2.1. Klinik Değerlendirme**

Çalışmamızda dahil edilen tüm köpeklerde Tablo 8’de klinik değerlendirme formunda belirtilen parametreler ele alınmış ve belirtilen ilgili form doldurulmuştur.

**Tablo 8.** Klinik değerlendirme formu

**KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU**

**Hasta sahibinin adı-soyadı:**

**Hastanın yaş/cinsiyet/ırkı:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **PARAMETRELER** | **KLİNİK SKORLAMA** | | | |
| **Rektal vücut ısısı** | Normal (0) | Hipotermi (1) | | Hipertermi (1) |
| **Solunum sayısı (nefes / dk )** | Normal (0) | Apne / Dispne (1) | | Taşipne (1) |
| **Kalp atım sayısı** | Normal (0) | Bradikardi (1) | | Taşikardi (1) |
| **Kapiller dolum süresi** |  | |  | |
| **İştahsızlık** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Göz-burun akıntısı** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Körlük** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Letarji** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Kilo kaybı** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Lenfodenopati** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Ekstremite ve skrotumda ödem** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Kanama eğiliminde artma** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Peteşi / ekimoz** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Epistaksis** | Var (1) | | Yok (0) | |
| **Sağkalım** | Sağ (1) | | Ölü (1) | |
| **Toplam skor** |  | | | |

### 

### 3.2.1. Klinik Skorlama

Çalışmaya dahil edilen tüm köpeklerde Tablo 8’ de belirtilen klinik parametreler ve ilgili parametrelere ait skorlamalar yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen her köpekte klinik skorlama işlemi bir kez gerçekleştirildi. Hayvanların Tablo 8’ de belirtilen klinik bulguların ele alınmasında yok = 0 ve var = 1 şeklinde değerlendirildi. Fiziksel muayene bulgularından rektal vücut sıcaklığı normal (38-390C) = 0, hipotermi = 1, hipertermi = 1; solunum sayısı (nefes/dk) normal (18 - 34) = 0, apnea / dispnea = 1, taşipne = 1; nabız sayısı (atım / dk) normal (80 - 110) = 0, bradikardi = 1, taşikardi = 1 şeklinde belirlendi. Sonrasında her bir köpek için kumilatif skor (toplam skor) elde edildi.

### 3.2.3.Serum CRP Düzeyinin Belirlenmesi

Akut faz yanıt proteinlerinden serum örneklerin pıhtılaşmasının akabinde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı. Elde edilen serum örnekleri hızlı test kitlerinde tanı amacıyla kullanıldıktan sonra kalan örnekler CRP analizi gerçekleştirilene kadar -20 0C’ de saklandı. Serum CRP düzeyleri tüm örnekler toplandıktan sonra İFAT yöntemi ile Vcheck V200 (Bionote, USA) cihazında ölçüldü.

### 3.2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS Version 26.0 (SPSS, Chicago, USA) programından yararlanıldı. Sağlıklı ve hasta hayvanlara ait elde edilen demografik klinik ve serum CRP seviyelerine ait verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve frekans dağılımları belirlendi. Bu kapsamda verilerin normal dağılım gösterip göstermediği homojenite analizleri ve Shapiro-Wilk testine göre gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin klinik bulguları ile CRP seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesinde pearson korelasyonundan, demografik verilerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablolamadan ve kikare testinden yararlanıldı. Hasta ve Sağlıklı gruplar arasındaki CRP seviyelerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Tüm analizlerde p değerinin 0,05’ den küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

# 

# 4. BULGULAR

## 4.1. Hayvanların Demografik Dağılımı ve Klinik Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta ve 10 sağlıklı köpeğin demografik değişimleri ve klinik bulgularına yönelik veriler Tablo 9’da belirtilmiştir. Hem hasta hem de sağlıklı gruplardaki cinsiyet dağılımı dişi ağırlıklı olup yaş ortalamalarının da benzer olduğu görülmektedir. Canlı ağırlık dağılımlarının da yaşla benzer şekilde yakın olduğu ve her iki verinin hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatiksel anlamlı olmadığı (p > 0.05) görüldü.

Köpeklerde Ehrlichiosisle uyumlu şekilde ateş (17, % 85), kilo kaybı (16, % 80), letarji (16, % 80), iştahsızlık (15, % 75), taşipne (13, % 65), taşikardi (12, % 60), lenfadenopati (8, % 40), kapillar dolum süresinde uzama (3, % 15), peteşi/ekimoz (3, % 15), ekstrimeti ve skrotumda ödem (2, % 10), göz burun akıntısı (1, % 5), körlük (1, % 5), apnea/dispnea (1, % 5) ve epistaksis (1, % 5) klinik belirtiler gözlemlendi. Klinik verilerden alt gruplandırmalara göre hipertermiye rastlanılan enfekte vakaların ağırlıklı olduğu ve vücut sıcaklığının hasta köpeklerde ortalama 39.7 ± 0.13 oC ile sağlıklılara 38.3 ± 0.08 oC kıyasla istatistiksel anlamlı (p = 0.000) olduğu görüldü. Klinik skorlamada ele alınan parametrelerden vücut sıcaklığı dışındaki klinik veriler bulguların varlığına ve yokluğuna göre değerlendirilmesi sebebiyle frekans analizleri yapılmış ve Tablo 9’da belirtilmiştir.

Enfekte köpeklerde ortalama klinik skor 6,3 ± 3,08 olup sağlıklılarla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı (p > 0.001) bulundu. Klinik skoru yüksek seyreden Ehrlichiosisli 3 köpeğin yapılan takipler sonrasında öldüğü belirlendi. Enfekte olmayan sağlıklı gruptaki tüm köpeklerin klinik skorlaması 0 olup çalışma boyunca telefonla takipleri devam edildi ve herhangi bir sağlık problemi ile karşılaşılmadı.

**Şekil 5.** Hasta ve Ehrlichiosisli köpeklerde takip edilen klinik bulguların yüzde dağılımı.

**Şekil 5.** Hasta ve Ehrlichiosisli köpeklerde takip edilen klinik bulguların yüzde dağılımı (devam).

Şekil 5. Hasta ve Ehrlichiosisli köpeklerde takip edilen klinik bulguların yüzde dağılımı (devam).

Tablo 9. Demografik ve klinik verilerin frekans analizleri (% dağılım) ile tanımlayıcı istatistiksel verileri (ortalama ± standart sapma).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Hasta (n = 20)** | | | **Sağlıklı (n = 10)** | ***P değeri*** |
| **Demografik Özellikler** | | | | | |
| Yaş | | 4,88 ± 0,74 | 4,10 ± 0,89 | | 0.650 |
| Cinsiyet | |  |  | |  |
| Dişi | | % 70 (14) | % 60 (6) | |  |
| Erkek | | % 30 (6) | % 40 (4) | |  |
| Canlı Ağırlığı (kg) | | 16,81 ± 2,60 | 19,03 ± 2,80 | | 0.373 |
| **Klinik Veriler** | | | | | |
| Vücut Sıcaklığı (oC) | 39,7 ± 0,13 | | | 38,3 ± 0,08 | 0.000 |
| Normal (38 - 39 oC) | % 15 (3) | | | % 100 |  |
| Hipertermi (> 39oC) | % 85 (17) | | | % 0 |  |
| Solunum Sayısı (nefes/dk) |  | | |  |  |
| Normal (18 – 34) | % 30 (6) | | | % 100 |  |
| Apnea / Dispnea  (< 18) | % 5 (1) | | | % 0 |  |
| Taşipne (> 34) | % 65 (13) | | | % 0 |  |
| Kalp Atım Sayısı (atım / dk) |  | | |  |  |
| Normal (80 – 110) | % 40 (8) | | | % 100 |  |
| Taşikardi (>110) | % 60 (12) | | | % 0 |  |
| Bradikardi (<60) | % 0 | | | % 0 |  |
| Kapiller dolum süresinde uzama  (> 2sn) | % 15 (17) | | | % 0 |  |
| Tablo 9. Demografik ve klinik verilerin frekans analizleri (% dağılım) ile tanımlayıcı istatistiksel verileri (ortalama ± standart sapma) (devam). | | | | | |
| İştahsızlık | % 75 (15) | | | % 0 |  |
| Göz-Burun Akıntısı | % 5 (1) | | | % 0 |  |
| Körlük | % 5 (1) | | | % 0 |  |
| Letarji | % 80 (16) | | | % 0 |  |
| Kilo Kaybı | % 80 (16) | | | % 0 |  |
| Lenfodenopati | % 40 (8) | | | % 0 |  |
| Ekstremite / Skrotumda ödem | % 10 (2) | | | % 0 |  |
| Kanama Eğiliminde Artma | % 70 (14) | | | % 0 |  |
| Peteşi / Ekimoz | % 20 (4) | | | % 0 |  |
| Epistaksis | % 5 (1) | | | % 0 |  |
| Sağkalım | % 85 (17) | | | % 100 |  |
| CRP (mg / L) | 89,75 ± 16,55 | | | 4 ± 0 | 0.000 |

\*P<0.05, \*\*:P<0.01.

Klinik parametrelerden solunum sayısı ile kalp atım sayısı arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon *(r = 0.875, p = 0.000*) elde edilirken solunum sayısının, iştahsızlık (*r = -0.857, p = 0.000)*, letarji (*r = -0.742, p = 0.000*) ve kilo kaybı (*r = -0.467, p = 0.038*) ile negatif yönlü, istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Kalp atım sayısını ile diğer klinik belirtiler arasındaki korelasyona bakıldığında solunum sayısıyla benzer şekilde iştahsızlık (*r = -0.707, p = 0.000*) ve letarji (*r = -0.612, p = 0.004*) ile kuvvetli bir ilişki söz konusudur.

Birbiri ile paralel seyreden letarji ve kilo kaybının (*r = 0.688, p = 0.001*) diğer klinik parametrelerle olan ilişkileri benzer yönlü olup her iki parametrenin solunum sayısı ve körlük *(r = - 0.459, p = 0.042*) arasında negatif yönlü bir artışı söz konusudur. İştahsızlık ile hem kilo kaybı (*r = 0.577, p = 0.008*) hem de letarji (*r = 0.866, p = 0.000*) ile arasında pozitif yönlü ve istatistiksel anlamlı bir değişim bulunmuştur.

İlginç bir şekilde kapillar dolum süresi ile lenfodenopati (*r = -0.514, p = 0.020*) ve epistaksis (*r = -0.546, p = 0.013*) arasında ters yönlü ve kuvettli olmayan bir ilişki saptanmıştır.

Peteşi/ekimoz ve epistaksis arasındaki zayıf pozitif yönlü ilişkinin (*r = 0.459, p = 0.042*) ödemle uyumlu *[(r = 0.667, p = 0.001*) ve (*r = 0.688, p = 0.001*)] olduğu görüldü. Ancak peteşi / ekimozdan farklı olarak epistaksisin daha öncede bahsedildiği gibi kapillar dolun süresi ile negatif yönlü bir değişim gösterdiği bulundu. Her iki parametreden yalnızca peteşi / ekimozun CRP ile negatif yönlü (*r = -0.467, p = 0.038*) ilişkili olduğu belirlendi. 20 enfekte köpekten ölen 3 köpeğin verileri dikkate alındığında sağ kalımın lenfodenopati *(r = -0.514, p = 0.020*), peteşi / ekimoz *(r = -0.490, p = 0.028*), epistaksisin (*r = - 0.546, p = 0.013*) zayıf ve ödemin (*r = -0.793, p = 0.000*) kuvvetli negatif ilişkiye sahip olduğu görüldü. Kanama eğilimindeki artışın hiç bir klinik bulguyla ilişkili olmadığı görülmüştür *(p < 0.05*) (Tablo 10).

## 4.2. Serum CRP Düzeyleri

Araştırma da sağlıklı ve hasta gruplar arasında ortalama CRP düzeyleri karşılaştırılmış olup sağlıklı grubun tamamında CRP konsantrasyonu ≤ 4 mg / L olarak ölçülürken enfekte grupta CRP seviyesinin ortalama 89.75 ± 16.55 mg / L ile yüksek seyrettiği ve bu değişimin istatistiksel önemli (*p = 0.000*) olduğu bulundu (Tablo 9).

## 

## 4.3. Serum CRP ve Klinik Bulgular Arasındaki İlişki

Enfekte köpeklerde CRP 89.75 ± 16.55 mg / L seviyesi ile klinik bulgulardan letarji (*r = -0.524*, *p =0.018* ) ve peteşi / ekimoz (*r = -0.467, p = 0.038*) ile negatif yönlü bir korelasyona sahip olup bu korelasyon orta şiddette ilişkili ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer klinik parametreler ile CRP arasındaki ilişki önemli bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Klinik bulgular ve CRP arasındaki Pearson korelasyon katsayıları.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **(1) Sağkalım** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 |
| **(2) Epistaksis** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | **-0.546 \*** |
| **(3) Peteşi/ekimoz** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | **0.459 \*** | -**0.490 \*** |
| **(4) Kanama eğilimi artışı** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 0.327 | 0.150 | -0.275 |
| **(5) Ödem** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 0.218 | **0.667 \*\*** | **0.688 \*\*** | **-0.793 \*\*** |
| **(6) Lenfadenopati** | r |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 0.408 | 0.089 | 0.357 | 0.281 | -**0.514 \*** |
| **(7) Kilo kaybı** | r |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | 0.408 | 0.167 | 0.218 | -0.063 | 0.115 | -0.210 |
| **(8) Letarji** | r |  |  |  |  |  |  |  | 1 | **0.688 \*\*** | 0.408 | 0.167 | 0.218 | 0.250 | 0.115 | -0.210 |
| **(9) Körlük** | r |  |  |  |  |  |  | 1 | **-0.459 \*** | **-0.459 \*** | -0.187 | -0.076 | -0.350 | -0.115 | -0.053 | 0.096 |
| **(10) Göz-burun akıntısı** | r |  |  |  |  |  | 1 | -0.053 | 0.115 | 0.115 | -0.187 | -0.076 | -0.350 | -0.115 | -0.053 | -0.096 |
| **(11)İştahsızlık** | r |  |  |  |  | 1 | -0.397 | -0.397 | **0.866 \*\*** | **0.577 \*\*** | **0.471 \*** | 0.192 | 0.378 | 0.289 | 0.132 | -0.243 |
| **(12)Kapillar dolum süresi** | r |  |  |  | 1 | -0.243 | 0.096 | 0.096 | -0.210 | -0.210 | **-0.514 \*** | -0.327 | 0.031 | -0.140 | **-0.546 \*** | 0.216 |
| **(13) Kalp atım sayısı (atım/dk)** | r |  |  | 1 | 0.057 | **-0.707 \*\*** | 0.281 | 0.281 | **-0.612 \*\*** | -0.357 | -0.250 | -0.272 | -0.134 | -0.408 | -0.187 | -0.057 |
| **(14) Solunum sayısı (nefes/dk)** | r |  | 1 | **0.875 \*\*** | 0.300 | **-0.857 \*\*** | 0.340 | 0.340 | **-0.742 \*\*** | **-0.467 \*** | -0.359 | -0.238 | -0.252 | 0.122 | 0.490 | 0.974 |
| **(15) CRP (mg/L)** | r | 1 | 0.298 | 0.368 | 0.141 | -0.360 | -0.248 | 0.254 | **-0.524\*** | -0.277 | -0.308 | -0.223 | -0.273 | **-0.467\*** | -0.351 | 0.321 |
|  |  | **(15)** | **(14)** | **(13)** | **(12)** | **(11)** | **(10)** | **(9)** | **(8)** | **(7)** | **(6)** | **(5)** | **(4)** | **(3)** | **(2)** | **(1)** |

\* : *p < 0.05*, \*\* : *p < 0.01*.

# 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında ehrlichiosisli köpeklerde CRP düzeylerinin belirlenmesi ve CRP ile çeşitli klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda belirtilen tez çalışması ile klinik bulgularla CRP konsantrasyonu arasındaki ilişki bilindiği kadarıyla alanında ilk kez ortaya konulmuştur.

Köpeklerde ehrlichiosiste klinik bulgular hafif (miyelosupresif olmayan) ila hayatı tehdit eden (myelosupresif) semptomlar arasında değişkenlik göstermektedir (Waner ve Harrus, 2013). Ateş (derin pansitopenik köpeklerde ara sıra hipotermi), depresyon/uyuşukluk, anoreksiya, lenfadenomegali, splenomegali, mukozal solgunluk, oküler anormallikler ve kanama eğilimi, doğal olarak oluşan hastalıkta tipik klinik belirtilerdir (Frank JR ve Breitschwerdt, 1999; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2011; Sainz ve diğerleri, 2015; Shipov ve diğerleri, 2008). Özellikle hastalığın akut döneminde kene istilası görülebilirken ülseratif stomatit ve nekrotik glossit, arka bacakta ve/veya skrotumda ödem, bakteriyel piyoderma, sarılık ve santral sinir sistemi bulguları; nöbetler, ataksi, vestibüler disfonksiyon ve servikal ağrı gibi belirtiler görülebilir (Kaewmongkol ve diğerleri, 2016; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2011). Subklinik KME' de klinik belirtiler(örn. splenomegali, aralıklı ateş) yoktur veya hafiftir ve sahipleri tarafından fark edilmeyebilir (Fourie ve diğerleri, 2015).

Araştırmamızda farklı çalışmlarda elde edilen klnik verilerle uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamızın hasta grubunda ateş (17, % 85), kilo kaybı (16, % 80), letarji (16, % 80), iştahsızlık (15, % 75), taşipne (13, % 65), taşikardi (12, % 60), lenfadenopati (8, % 40), kapillar dolum süresinde uzama (3, % 15), peteşi/ekimoz (3, % 15), ekstrimeti ve skrotumda ödem (2, % 10), göz burun akıntısı (1, % 5), körlük (1, % 5), apnea/dispnea (1, % 5) ve epistaksis (1, % 5) klinik belirtiler gözlemlendi. Ehrlichiosisli köpeklerin Tablo 8’ de belirtilen klnik skorlamalarına bakıldığında 6.3 ± 3.08 ortalama ile sağlıklılara göre (0) yüksek olduğu bulundu. Klinik skoru yüksek seyreden Ehrlichiosisli 3 köpeğin yapılan takipler sonrasında öldüğü belirlendi.

Ehrlichiosisli köpeklerle ilgili Bhadesiya ve Raval (2015), Elitok ve Ungur (2016), Roopali diğerleri (2018), Ramakant ve diğerleri (2020) ve Jaheen ve diğerleri (2021) tarafından belirlenen ateş, depresyon, kilo kaybı, anoreksi ve lenfodenopati bulguları ile bizim çalışmamızda uyumluluk gösterdi.

Araştırmamızda hipertermiye rastlanılan enfekte vakaların ağırlıklı olduğu ve vücut sıcaklığının hasta köpeklerde ortalama 39.7 ± 0.13 oC ile sağlıklılara 38.3 ± 0.08 oC kıyasla istatistiksel anlamlı (p = 0.000) olduğu görüldü. Ehrlichiosiste klinik bulgular arasında yer alan ateş farklı araştırmalarda vurgulanan semptomlardandır (Bhadesiye ve Raval, 2015; Elitok ve Ungur, 2016; Islam ve diğerleri, 2017; Kottadamane ve diğerleri, 2016). Ehrlichia enfeksiyonunun kontrolüne katkıda bulunan bağışıklık bileşenleri arasında doğal öldürücü (NK) hücreler, CD4 ve CD8 T hücreleri, IL - 12, interferon - y (IFN - y) ve antikorlar bulunmaktadır. Köpeklerde ateşin kesin mekanizması araştırılmamış olsa da, *Chlamydia* ve *Rickettsia spp*. gibi zorunlu hücre içi bakterilerin hastalıkla ilişkili ateşten sorumlu olan IL - 1, TNF - α ve prostaglandinler gibi inflamatuar mediatörlerin makrofajlar tarafından üretimini indüklediği bildirilmiştir (Saito ve Walker, 2016).

Araştırmamızda enfekte köpeklerden yalnızca iki tanesinde ekstremite ve skrotumda ödem tespit edilmiş olup aynı zamanda peteşi / ekimoz (r = 0.667, p = 0.001) ve epistaksis (r = 0.688, p = 0.001) ile ödem arasında pozitif yönlü hafif bir korelasyon görülmüştür. Bir çalışmada ehrlichiosisli birkaç köpekte arka bacak yüz ve skrotumda ödem edilmiştir(Kottadamane ve diğerleri, 2017; Chaudhary ve diğerleri, 2015). Ödemin nedeni hastalıkta görülen hipoalbüminemi, plazma hidrostatik basıncının artması ve plazma onkotik basıncının düşmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca karaciğerdeki patolojik değişiklikler; hipoproteinemiye yol açan hepatik disfonksiyon şiddetli steatoz, sinüzoidlerin tıkanıklığı ve periportal mononükleer hücre infiltrasyonunu sebebiyle olduğu düşünülmektedir (Agnihotri ve diğerleri, 2012). Peteşi / ekimoz ve epistaksis ile ödem arasında pozitif yönlü bir korelasyonun nedeni ise daha önce ehrlichiosisli insanlarda bildirildiği gibi etkenin trombotik trombositopenik purpurayı taklit ederek kan damarlarına olan tropizminden vaskülitle ilişkili olabilir (Nick ve diğerleri, 2001). Nitekim ehrlichiosisli köpeklerde hipoalbuminemi nedenlerinden bir taneside vaskulitistir (Smitha ve Vijayakumar, 2014). Bu durumun köpeklerde osmotik basıncın devamlılığıın sağlanması için hiperglobulinemik durumda oluşan bir kompenizasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir (Woody ve Hoskins, 1991)

Araştırmamızda enfekte köpeklerde sıklıkla karşılaştığımız klinik bulgulardan kilo kaybı (16, % 80), letarji (16, % 80) ve iştahsızlığın (15, % 75) birbiri ile paralel ilişkide olduğu (kilo – letarji : r = 0.688, p = 0.001, iştahsızlık – kilo kaybı: r = 0.577, p = 0.008, letarji – kilo kaybı: 0.688, p = 0.001, iştahsızlık – letarji: r = 0.866, p = 0.000). Ehrlichiosisli köpeklerde görülen kilo kaybı ve anoreksinin (Yadav ve diğerleri, 2017; Herica ve diğerleri. 2016). şiddetli dehidratasyonda şekillenen yağların ve proteinlerin katabolizmasıyla bağıntılı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda karaciğerin işlev bozukluğunun, ehrlichiosis'ten etkilenen köpeklerde kilo kaybına katkıda bulunabilecek birçok biyosentetik süreci azalttığı öne sürülmektedir. Ek olarak, anoreksiyaya katkıda bulunan TNF - α gibi enflamatuar mediatörlerin seviyesini arttırdığı bulunmuştur (Freeman, 2012).

Aynı şekilde araştırmadan elde ettiğimiz veriler arasında solunum sayısı ile kalp atım sayısı arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon (r = 0.875, p = 0.000) görülmektedir. Gianfrancesco Filippi ve diğerleri, (2019) ve Kottadamane ve diğerleri, (2017) tarafından yapılan klinik araştırmalarda kontrol gruplarına göre ehrlichiosisli köpeklerde kalp atım sayısı ve solunum sayısının arttığı bildirilmektedir. Anaplasmosisli köpeklerde doku hipoksisi ve aneminin kardiyak outputta ve solunum sayısında artışı tetiklediği bildirilmektedir (Lui ve diğerleri, 2005). KME’ de aritmiyi tetikleyen kompanentlerinin ve kalp üzerinde etkili olan sempatik otonom sinir sistemi uyarımlarının meydana gelerek solunum ve kalp atım sayısında değişikliğe neden olabileceğini gösteren veriler mevcuttur (Gianfrancesco Filippi ve diğerleri, 2019). Araştırmamızda da benzer veriler söz konusudur.

CRP, veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılır ve köpeklerde şiddetli hastalıklar olduğunda, türden bağımsız olarak (birincil enflamasyonda veya diğer hastalıklarla ilişkili yangılarda) arttığı bildirilmektedir (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022). CRP’nin araştırıldığı konulardan bir tanesi de köpeklerde ehrlichiosistir. Deneyesel olarak *E. canis* ile enfekte edilen alman çoban köpeklerinde CRP seviyesinin arttığı (Rikihisa ve diğerleri, 1994) ve yine benzer şekilde deneysel enfekte edilen beagle ırkı köpeklerde inokulasyondan sonraki 15. günden sonra 217.8 - 788.8 µg / ml (452.6 ± 228.1 SD) ile pik seviyeye ulaştığı ve 42. günden sonra azalmaya başladığı görülmüştür (Shimada ve diğerleri, 2002). Aynı araştırmada daha önce Rikihisa ve diğerleri (1994)’ ne göre daha yüksek CRP seviyelerinin görülmesinin sebebi olarak ırksal farklılık olduğu ve beagleların enfeksiyona daha duyarlı olmalarından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Shimada ve diğerleri, 2002). Köpeklerde farklı hastalıklarda CRP seviyesinin araştırıldığı, Nakamura ve diğerleri (2008) tarafından yapılan araştırmada CRP’ nin KME belirlenen köpeklerin % 52’ sinde orta şiddetli inflamasyon ile ilişkili > 3mg / dl ve hafif şiddetli inflamasyon ile ilişkili 1 - 3mg / dl seviyelerinde ölçüldüğü bildirilmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada *E. canis* ile doğal enfekte köpeklerde ortalama CRP düzeylerinin sağlıklılara göre 8 kat daha yüksek (3.12 / 0.4 mg / dl) olduğu ifade edilmiştir (Asawapattanakul ve diğerleri, 2021). Araştırmamızda sağlıklı ve hasta gruplar arasında ortalama CRP düzeyleri karşılaştırılmış olup sağlıklı grubun tamamında CRP konsantrasyonu ≤ 4 mg / L olarak ölçülürken enfekte grupta CRP seviyesinin ortalama 89,75 ± 16,55 mg / L ile yüksek seyrettiği ve bu değişimin istatistiksel önemli (p = 0.000) olduğu bulundu. Çalışmamızda bulunan enfekte köpeklerdeki CRP seviyeleri dahaönce bahsedilen araştırmalar ile uyumluluk göstermektedir.

C – reaktif protein, erlichioisis gibi pek çok faktörden kaynaklanan yangısal uyarımla ilişkili karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. Köpeklerdeki çeşitli hastalıklarda CRP’ nin yangısal uyarım sonrası 6. saate hızla artış gösterdiği ve 48. saatte pik seviyeye ulşarak normal seviyelere gerilediği bilinmektedir (Nakamura ve diğerleri, 2008). Daha önce bahsedildiği gibi erlichiosis ilişkili deneysel enfeksiyonlarda pik seviyeye ulaşmasının daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (Shimada ve diğerleri, 2002). *E. canis’* in yavaş replikasyonu enfeksiyondan sonraki 3 - 4. haftalarda belirlenen yangı hasarın gecikmesine sebep olabilir ve buna bağlı olarak CRP konsantrasyonu hem akut hem de kronik KME’ de artış gösterebilir (Shimada ve diğerleri, 2002; Mylonakis ve diğerleri, 2011). Araştırmalarda vurgulandığı gibi CRP ölçümü klinik olarak önemli indikatör olup KME’ nin belirlenmesi ya da şiddetli inflamasyonun takibi açısından özellikle hastalığın erken safhasında duyarlı bir parametredir (Asawapattanakul ve diğerleri, 2021). Araştırmamız doğal enfekte köpeklerde gerçekleştirilmiş olup enfeksiyonun başlangıç süresi bilinmemesine rağmen sağlıklı köpeklere kıyasla KME’ lilerde CRP seviyesinin belirtilen çalışmalarla benzer şekilde yüksek seyretmesinin hastalıktaki yangı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Nitekim son yıllarda, birçok yayın, IL - 6’nın çeşitli hastalıklar için bir inflamatuar belirteç olarak yararlı olduğunu ve özellikle kene kaynaklı hastalıklarda olmak üzere enflamasyon sırasında akut faz yanıtını artırması muhtemel olduğunu ileri sürmüştür (Schotthoefer ve diğerleri, 2017; Leisewitz ve diğerleri, 2019). Alternatif olarak, KME ile ilgili diğer çalışmalar, IL - 1β, IL - 8, IL - 10 ve TNF – α gibi diğer sitokinlerin seviyelerinde artışlar bildirmiştir (Faria ve diğerleri, 2011; Unver ve diğerleri, 2006). Yapılan çalışmlarda enfekte gruptaki artmış CRP seviyelerindeki artışın akut faz yanıtında uyarılan IL - 1β veya TNF - α neden olduğu düşünülmektedir (Unver ve diğerleri, 2006; Calabro ve diğerleri, 2003). Ancak araştırmamızda yalnızca CRP seviyeleri ve ilişkili klinik bulgular hedeflenilmiş olup IL seviyeleri değerlendirilmemiştir. Bu durumda hastalıkta artan IL seviyelerinin hem letarjiye hem de CRP seviyelerinin artışına neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak araştırmamızda bu ilişkinin ters yönlü olması söz konusu olup bu durumun nedeni açıklanamamaktadır.

C – reaktif protein ile ilişkili bulunan diğer bir parametremiz ise hastaların % 15’ inde görülen peteşi / ekimoz bulgusudur (r = -0.467, p = 0.038). Mevcut araştırmalarda ehrlichiosis'ten etkilenen köpeklerde melena, ekimotik ve peteşiyel kanama, epistaksis, hematüri ve hematemez gibi kanama bozukluklarıyla karşılaşıldığı bildirilmiştir (Islam ve diğerleri, 2017; Yadav ve diğerleri, 2017; Kottadamane ve diğerleri, 2016; Elitok ve Ungur, 2016; Bhadesiya ve Raval, 2015; Chaudhary ve diğerleri, 2015; Herrus ve Waner, 2011). Kanama diyatezi, KME' nin kronik fazında ve eşzamanlı olarak kanamaya yatkın olan köpeklerde (örneğin; *L. infantum*, *A. platys* ile enfeksiyonlu, von Willebrand’s hastalıklı, üremik trombositopenisili, ilaca bağlı vb) daha yaygın ve şiddetlidir (Mylonakis ve diğerleri, 2011; Lanza-Perea ve diğerleri, 2014). Tipik olarak kutanöz ve mukozal peteşiler ve ekimozlar, hifema, epistaksis, hematüri, melena, venipunktur alanlarından uzamış kanama veya intraoperatif kanama şeklinde kendini gösterir (Harrus ve diğerleri, 1997; Lanza-Perea ve diğerleri, 2014; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2008). Waner ve diğerleri, (1995) tarafından yapılan araştırma ehrlichiosis'te laboratuvar testlerinde fark edilen baskın değişikliğin trombositopeni olduğunu göstermiştir. Artan trombosit tüketimi, azalan üretim, azalan trombosit yarı ömrü, dolaşımdaki trombosit migrasyon-inhibisyon faktörünün artan konsantrasyonları, dalak sekestrasyonu ve otoimmünolojik süreçlerin kanama bozukluklarında bildirilmektedir (Bulla ve diğerleri, 2004; Herring ve Mc Michael, 2012; Rikihisa, 1991; Smith ve diğerleri, 1974). Christodoulou ve diğerleri (2023) tarafından yapılan oldukça güncel bir araştırmada trombositopenisi bulunan akut KME’ li 35 ve primer immun trombositopenili 29 köpekte primer immuntrombositopenili köpeklerde kanamanın akut KME' lilere göre daha sık karşılaşıldığı ve şiddetli seyredildiği bildirilmekle birlikte düşük trombositopeninin tam olmasa da bu kıyaslamanın nedeni olduğu bildirilmektedir. Diğer taraftan yine güncel bir araştırmada, ilginç bir şekilde deneysel KME' li köpeklerde platelet aktivasyonu, hiperkoagulapati ve hipofibrinolitik durum gibi kompenizasyon mekanizmalarının kanama eğilimini azaltabildiği ve şiddetli trombositopeniye rağmen kanama olmamasını kısmen açıklanmaya çalışılmıştır (Shropshire ve diğerleri, 2018). Kan fibrinojen konsantrasyonu, köpek ehrlichiosis'te bir akut faz reaktanı olarak akut ve kronik durumlarda artabilir. Köpeklerde fibrinojen konsantrasyonu ile vektör kaynaklı hastalıklar arasındaki ilişki üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır (Ruiz ve diğerleri, 2007). Köpek ehrlichiosisteki kanama bozuklukları trombositopati, trombositopeni ve pıhtılaşma faktörü konsantrasyonundaki azalma gibi birden çok nedene bağlanmaktadır.

Dyachenko ve diğerleri, (2012) tarafından yürütülen çalışmada Anaplasmalı köpeklerde trombositopeni, anemi ve artan CRP ile karşılaşılmıştır. Benzer şekilde ehrlichiosisli köpeklerde artan CRP seviyleri ile beraber sık karşılaşılan bulgular arasında trombositopeninin yer aldığı bir çok çalışmada vurgulanmasına rağmen (Asawapattanakul ve diğerleri, 2021; Harrus ve Waner, 2011; Mylonakis ve diğerleri, 2021; Jaheen ve diğerleri, 2022) vektör kaynaklı bu hastalıklardaki kanama bozukluğu ile CRP arasındaki negatif yönlü ilişkiyi araştıran bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. İnsanlarda otoimmun trombositopenisi olan hastalarda trombosit sayısı kanama şiddeti ve kemik iliğindeki megakaryosit arasında önemli bir ilişki saptanmış olup azalan platelet sayısıyla artan CRP ve plateletlerin iyileşme zamanıyla azalan CRP seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine farklı bir çalışmada CRP’ nin benzer şekilde IgG uyarımlı fagositik yanıtı arttırarak trombositopeniye neden olduğu görülmektedir. Bu hastalarda artan CRP konsantrasyonunun monosit ve makrofajlarda yer alan FCR reseptörleri aracılığıyla plateletlere karşı oluşan antikor uyumlu fagositik aktiviteyi arttırması ve trombosit miktarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde KME’ li köpeklerde karşılaşılan trombositopeninin nedenlerinden bir tanesinin de plateletlere karşı gelişen otoantikorların platelet yarı ömürlerini ve sayılarını azaltması olabileceği düşünülmektedir (de Castro ve diğerleri, 2004; Paşa ve diğerleri, 2017). Araştırmamız elde ettiğimiz CRP ve trombosit arasındaki negatif yönlü ilişkinin sebebi beşeri de bahsedildiği gibi CRP kaynaklı plateletlere karşı oluşan otoantikorlar olabilir.

Araştırmamızda CRP ile klinik bulgulardan letarji arasında negatif yönlü (r = - 0.524, p = 0.018) bir ilişki saptanmıştır. Letarji görülen ehrlichiosisli hastalarda prostaglandin, IL - 1 ve TNF - α gibi ehrlichisiosis kaynaklı inflamatuar mediatörlerin üretimine bağlı letarji gelişebileceği düşünmüştür. (Islam ve diğerleri, 2017; Kottadamane ve diğerleri, 2016; Elitok ve Ungur, 2016; Bhadesiya ve Raval, 2015; Van Heeckeren ve diğerleri, 1993).

Yapılan çalışmalarda köpeklerde CRP'nin kısa bir yarı ömre sahip olduğu ve mevcut bilgilerle tutarlı olarak ilk inflamatuar faktörün homeostazı etkilemesinden çok kısa bir süre sonra yükseldiği düşünülmektedir (Ceron ve diğerleri, 2005; Matijacko ve diğerleri, 2007). Genel olarak, yüksek CRP konsantrasyonları, altta yatan etiyolojinin sonucuna veya bakteriyel inflamasyonun tanımlanmasına olanak sağlamamktadır (Hindenberg ve diğerleri, 2020). Bazı araştırmalar, özellikle sepsis gibi yaşamı tehdit eden olaylarda, CRP' nin mutlak değeri değil, zamanın azalmasının iyi bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir (Gebhardt ve diğerleri, 2009). Bununla birlikte, akut hastalıklı ölen köpeklerde görülen ani CRP seviyelerindeki azalmalardan dolayı düşük CRP seviyelerinin negatif bir prognostik belirteç olabileceği düşünülmektedir (Jergens ve diğerleri, 2003). Araştırmamızda ölen 3 köpekteki CRP seviyeleri farklılık göstermekle birlikte aralarında CRP’nin oldukça düşük olduğu (10 mg / L) dikkat çekmiştir. Ayrıca CRP ve sağkalım arasında bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen hayvanlarda ölüm oranının az olması, prognostik takip için hayvan sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabileceği ve aynı zamanda yukarıda bahsedildiği gibi akut hastalıklı ölen hayvanlardaki gibi ani düşme ile ilişkili olabileceği öngörüldü. Bu çalışmanın belirtilen bu veriler ile ilerleyen araştırmalara öncü olabileceği düşünüldü.

# 

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu amaç doğrultunda araştırmaya dahil edilen ehrlichiosisli köpeklerde CRP düzeyleri sağlıklılara göre yüksek bulunmuş olup CRP ile klinik bulgulardan letarji (*r = -0.524*, *p =0.018* ) ve peteşi / ekimoz (*r = -0.467, p = 0.038*) ile negatif yönlü bir korelasyona sahip olup bu korelasyon orta şiddette ilişkili ve istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat CRP’ nin prognostik bir araç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

# 

# KAYNAKLAR

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

Amyx, H. L., Huxsoll, D. L., Zeiler, D. C., Hildebrandt, P. K. (1971). Therapeutic and prophylactic value of tetracycline in dogs infected with the agent of tropical canine pancytopenia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *159*(11), 1428-1432.

Andersen-Ranberg, E., Berendt, M., Gredal, H. (2021). Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs—Where are we now? Part I: Meningoencephalitis of unknown origin. *The Veterinary Journal*, *273*, 105678.

Angelou, A., Gelasakis, A. I., Verde, N., Pantchev, N., Schaper, R., Chandrashekar, R., Papadopoulos, E. (2019). Prevalence and risk factors for selected canine vector-borne diseases in Greece. *Parasites & Vectors*, *12*, 1-11.

Asawakarn, S., Sirisawadi, S., Kunnasut, N., Kamkong, P., Taweethavonsawat, P. (2021). Serum protein profiles and C-reactive protein in natural canine filariasis. *Veterinary World*, *14*(4), 860.

Asci, H., Ozmen, O., Erzurumlu, Y., Sofu, A., Icten, P., & Kaynak, M. (2022). Agomelatine protects heart and aorta against lipopolysaccharide-induced cardiovascular toxicity via inhibition of NF-kβ phosphorylation. *Drug and Chemical Toxicology*, *45*(1), 133-142.

Atmaca HT, Gazyagci AN, Terzi OS, Dincel GC, Sumer T, (2019): Tracking acute phase protein response during acute and chronic Toxoplasma gondii infection. Lab Anim Res, 35, 1-9.

Bai, L., Goel, P., Jhambh, R., Kumar, P., Joshi, V. G. (2017). Molecular prevalence and haemato-biochemical profile of canine monocytic ehrlichiosis in dogs in and around Hisar, Haryana, India. *Journal of Parasitic Diseases*, *41*, 647-654.

Bai, L., Goel, P., Jhambh, R., Kumar, P., Joshi, V. G. (2017). Molecular prevalence and haemato-biochemical profile of canine monocytic ehrlichiosis in dogs in and around Hisar, Haryana, India. *Journal of Parasitic Diseases*, *41*, 647-654.

Bartsch, R. C., ve Greene, R. T. (1996). Post‐therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: follow‐up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline. *Journal of veterinary internal medicine*, *10*(4), 271-274.

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

Behera, S. K., Dimri, U., Banerjee, P., Garg, R., Dandapat, S., Sharma, B. (2017). Molecular detection and assessment of hemato-biochemistry, oxidant/antioxidant status in natural canine monocytic ehrlichiosis cases from northern India. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, *87*, 361-368.

Bell, D. R., Berghaus, R. D., Patel, S., Beavers, S., Fernandez, I., Sanchez, S. (2012). Seroprevalence of tick-borne infections in military working dogs in the Republic of Korea. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *12*(12), 1023-1030.

Belma, D. A. Y. I., ve SEVİMLİ, A. (2022). Approach to Acute Phase Reactions in the Aspects of Pathology and General Situation in Turkey. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *11*(1), 132-138.

Bhadesiya CM ve Raval SK (2015) Hematobiochemical changes in ehrlichiosis in dogs of Anand region. Gujarat Veterinary World 8(6):713–717

Bjørnkjær-Nielsen, K. A., Bjørnvad, C. R. (2021). Corticosteroid treatment for acute/acute-on-chronic experimental and naturally occurring pancreatitis in several species: a scoping review to inform possible use in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *63*(1), 1-34.

Boal, S. ve Miguel Carreira, L. (2015). Serum and synovial fluid C-reactive protein level variations in dogs with degenerative joint disease and their relationships with physiological parameters. *Veterinary Research Communications*, *39*, 163-169.

Bochsler, P. N.,bSlauson, D. O. (2002). Inflammation and repair of tissue. *Mechanisms of Disease: A Textbook Of Comparative General Pathology, 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby*, 141.

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

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

Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Qurollo, B. A., Saito, T. B., Maggi, R. G., Blanton, L. S., Bouyer, D. H. (2014). Intravascular persistence of Anaplasma platys, Ehrlichia chaffeensis, and Ehrlichia ewingii DNA in the blood of a dog and two family members. *Parasites & vectors*, *7*(1), 1-7.

Bremer, W. G., Schaefer, J. J., Wagner, E. R., Ewing, S. A., Rikihisa, Y., Needham, G. R., ... , Stich, R. W. (2005).Transstadial and intrastadial experimental transmission of Ehrlichia canis by male Rhipicephalus sanguineus. *Veterinary Parasitology*, *131*(1-2), 95-105.

Brunner, A., Schuller, S., Hettlich, B., Marti, E., Lehmann, A., Peters, L. M., ..., Adamik, K. N. (2021). Kinetics of plasma cytokines, angiopoietin-2, and C-reactive protein in dogs with gastric dilatation volvulus. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 652479.

Burgio, F., Meyer, L., Armstrong, R. (2016). A comparative laboratory trial evaluating the immediate efficacy of fluralaner, afoxolaner, sarolaner and imidacloprid+ permethrin against adult Rhipicephalus sanguineus (sensu lato) ticks attached to dogs. *Parasites & Vectors*, *9*(1), 1-6.

Cals, J. W., ve Ebell, M. H. (2018). C-reactive protein: guiding antibiotic prescribing decisions at the point of care. *British Journal of General Practice*, *68*(668), 112-113.

Canonne, A. M., Menard, M., Maurey, C., Benchrekroun, G., Fernandes Rodrigues, N., Billen, F., ..., Clercx, C. (2021). Comparison of C‐reactive protein concentrations in dogs with Bordetella bronchiseptica infection and aspiration bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(3), 1519-1524.

Carney, P. C., Ruaux, C. G., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M. (2011). Biological variability of C‐reactive protein and specific canine pancreatic lipase immunoreactivity in apparently healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(4), 825-830.

Casella, S., Fazio, F., Russo, C., Giudice, E., Piccione, G. (2013). Acute phase proteins response in hunting dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *25*(5), 577-580.

Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D., Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, *75*(14), 4207-4231..

Ceciliani, F., Giordano, A., Spagnolo, V. (2002). The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein and Peptide Letters*, *9*(3), 211-223..

Cerón, J. J., Eckersall, P. D., Martínez‐Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, *34*(2), 85-99.

Cerón ve J. J. (2019). Acute phase proteins, saliva and education in laboratory science: An update and some reflections. *BMC veterinary research*, *15*(1), 1-8.

Cerón, J. J., Eckersall, P. D., Martínez‐Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, *34*(2), 85-99.

Chakrabarti ve A. (2012). Rickettsial Diseases. *A Text Book of Preventive Veterinary Medicine (5th ed.). Published by Kalyani Publishers*, 715-734.

Chen, Z., Liu, Q., Liu, J. Q., Xu, B. L., Lv, S., Xia, S., ..., Zhou, X. N. (2014).Tick-borne pathogens and associated co-infections in ticks collected from domestic animals in central China. *Parasites & Vectors*, *7*(1), 1-8.

Christensen, M. B., Eriksen, T., Kjelgaard-Hansen, M. (2015). C-reactive protein: quantitative marker of surgical trauma and post-surgical complications in dogs: a systematic review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *57*(1), 1-10.

Christodoulou, V., Meletis, E., Kostoulas, P., Theodorou, K., Saridomichelakis, E. N., Koutinas, C., Mylonakis, M. E. (2023). Clinical and Clinicopathologic Discriminators Between Canine Acute Monocytic Ehrlichiosis and Primary Immune Thrombocytopenia. Topics in Companion Animal Medicine, 52, 100750.

Codner, E. C., Farris-Smith, L. L. (1986). Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *189*(1), 47-50.

Colella, V., Nguyen, V. L., Tan, D. Y., Lu, N., Fang, F., Zhijuan, Y., ... , Halos, L. (2020). Zoonotic vectorborne pathogens and ectoparasites of dogs and cats in Eastern and Southeast Asia. *Emerging Infectious Diseases*, *26*(6), 1221.

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

Costa, P. S. G. D., Brigatte, M. E., Greco, D. B. (2005). Antibodies to Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana, and Ehrlichia chaffeensis among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, *100*, 853-859.

Coventry, B. J., Ashdown, M. L., Quinn, M. A., Markovic, S. N., Yatomi-Clarke, S. L., ..., Robinson, A. P. (2009). CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool?. *Journal of Translational Medicine*, *7*(1), 1-8.

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

Dagnone, A. S., De Morais, H. S. A., Vidotto, M. C., Vidotto, O. (2003). Ehrlichiosis in anemic, thrombocytopenic, or tick-infested dogs from a hospital population in South Brazil. *Veterinary Parasitology*, *117*(4), 285-290.

Dantas-Torres, F., Otranto, D. (2014). Dogs, cats, parasites, and humans in Brazil: opening the black box. *Parasites & vectors*, *7*(1), 1-25.

Davoust, B., Keundjian, A., Rous, V., Maurizi, L., Parzy, D. (2005). Validation of chemoprevention of canine monocytic ehrlichiosis with doxycycline. *Veterinary microbiology*, *107*(3-4), 279-283.

de Castro, M. B., Machado, R. Z., de Aquino, L. P. C. T., Alessi, A. C., Costa, M. T. (2004). Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Veterinary parasitology*, *119*(1), 73-86.

de la Fuente, C., Monreal, L., Ceron, J., Pastor, J., Viu, J., Anor, S. (2012). Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *Journal of veterinary internal medicine*, *26*(6), 1365-1373.

de Paiva Diniz, P. P. V., Maggi, R., Schwartz, D., Cadenas, M., Bradley, J., Hegarty, B., Breitschwerdt, E. (2007). Canine bartonellosis: serological and molecular prevalence in Brazil and evidence of co-infection with Bartonella henselae and Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii. *Veterinary Research*, *38*(5), 697-710.

De Tommasi, A. S., Otranto, D., Dantas-Torres, F., Capelli, G., Breitschwerdt, E. B., de Caprariis, D. (2013). Are vector-borne pathogen co-infections complicating the clinical presentation in dogs?. *Parasites & Vectors*, *6*(1), 1-5.

Díaz-Regañón, D., Agulla, B., Piya, B., Fernández-Ruiz, N., Villaescusa, A., García-Sancho, M., ... , Sainz, Á. (2020).Stray dogs in Nepal have high prevalence of vector-borne pathogens: a molecular survey. *Parasites & vectors*, *13*(1), 1-8.

Diniz, P.P.V., de Morais, H.S.A., Breitschwerdt, E.B., Schwartz, D.S. (2008) Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 22(5): 1136-1143.  
Donatien, A., Lestoquard, F. (1935). Existence en Algerie d’une Rickettsia du chienese *Bullettin Societe Pathologie Exotique*, *28*, 418-419.

Dossus, L., Becker, S., Achaintre, D., Kaaks, R., Rinaldi, S. (2009). Validity of multiplex-based assays for cytokine measurements in serum and plasma from “non-diseased” subjects: comparison with ELISA. *Journal of Immunological Methods*, *350*(1-2), 125-132.

Dyachenko, V., Pantchev, N., Balzer, H. J., Meyersen, A., & Straubinger, R. K. (2012). First case of Anaplasma platys infection in a dog from Croatia. Parasites & vectors, 5(1), 1-7.

Doyle, C. K., Labruna, M. B., Breitschwerdt, E. B., ..., J. W. (2005). Detection of medically important Ehrlichia by quantitative multicolor TaqMan real-time polymerase chain reaction of the dsb gene. *The Journal of Molecular Diagnostics*, *7*(4), 504-510.

Ecker, D. J., Massire, C., Blyn, L. B., Hofstadler, S. A., Hannis, J. C., Eshoo, M. W., .... Sampath, R. (2009). Molecular genotyping of microbes by multilocus PCR and mass spectrometry: a new tool for hospital infection control and public health surveillance. *Molecular Epidemiology of Microorganisms: Methods and Protocols*, 71-87.

Ecker, D. J., Massire, C., Blyn, L. B., Hofstadler, S. A., Hannis, J. C., Eshoo, M. W., ..., Sampath, R. (2009). Molecular genotyping of microbes by multilocus PCR and mass spectrometry: a new tool for hospital infection control and public health surveillance. *Molecular Epidemiology of Microorganisms: Methods and Protocols*, 71-87.

Eckersall, P. D. (2000). Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Medecine Veterinaire*, *151*(7), 577-584.

Eckersall, P. D., Conner, J. G., Parton, H. (1989). An enzyme-linked immunosorbent assay for canine C-reactive protein. *The Veterinary Record*, *124*(18), 490-491.

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

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

Elitok B ve Ungur B (2016) Prevalence of Ehrlichia Canis infection in Uşak and investigation of clinical, hematological and biochemical signs in infected dogs. Int Biol Biomed J 2(4):135–139

Enginler, S. O., Ateş, A., Diren Sığırcı, B., Sontaş, B. H., Sönmez, K., Karacam, E., ... , Gürel, A. (2014). Measurement of C‐reactive protein and Prostaglandin F2α Metabolite Concentrations in Differentiation of Canine Pyometra and Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra. *Reproduction in Domestic Animals*, *49*(4), 641-647.

Favrot, C., Fischer, N. M., Rostaher, A., ..., T. (2021). Evaluation of plasma C-reactive protein as a biomarker in dogs with atopic dermatitis receiving allergen-specific immunotherapy: a pilot study. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, *163*(1), 67-72.

Fergestad, M. E., Jahr, T. H., Krontveit, R. I., Skancke, E. (2015). Serum concentration of gastrin, cortisol and C-reactive protein in a group of Norwegian sled dogs during training and after endurance racing: a prospective cohort study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *58*(1), 1-10.

Ferreira, R. F., Dittrich, R. L., Zimmermann, I. B., Ljubic, B. B., Mrljak, V., ..., Eckersall, P. D. (2021). Differential acute-phase protein responses in dogs seropositive or seronegative for Neospora caninum. *Parasitology Research*, *120*(10), 3529-3535.

Foreman, M., Vettorato, E., Caine, A., Monti, P., Cherubini, G. B., Eminaga, S. (2021). Serum C‐reactive protein in dogs with paraplegia secondary to acute intervertebral disc extrusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(4), 1857-1864.

Fourie, J. J., Crafford, D., Erasmus, H. L., Horak, I., ..., Botha, O. J. (2015). The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, *86*(1), 1-10.

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

Fransson, B. A., Karlstam, E., Bergstrom, A., Lagerstedt, A. S., Park, J. S., Evans, M. A., Ragle, C. A. (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American animal hospital association*, *40*(5), 391-399.

Freeman, L. J., Rahmani, E. Y., Sherman, S., Chiorean, M. V., Selzer, D. J., Constable, P. D., Snyder, P. W. (2009).Oophorectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery: feasibility study in dogs. *Gastrointestinal Endoscopy*, *69*(7), 1321-1332.

Frye, C. W., Mann, S., Joseph, J. L., Hansen, C., Sass, B., Wakshlag, J. J. (2018). Serum biochemistry and inflammatory cytokines in racing endurance sled dogs with and without rhabdomyolysis. *Frontiers in Veterinary Science*, *5*, 145.

Galay, R. L., Manalo, A. A. L., Dolores, S. L. D., Aguilar, I. P. M., Sandalo, K. A. C., Cruz, K. B., ..., Tanaka, T. (2018). Molecular detection of tick-borne pathogens in canine population and Rhipicephalus sanguineus (sensu lato) ticks from southern Metro Manila and Laguna, Philippines. *Parasites & vectors*, *11*(1), 1-8.

Galezowski, A. M., Snead, E. C., Kidney, B. A., Jackson, M. L. (2010). C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *Journal of Veterinary Diagnostic İnvestigation*, *22*(3), 395-401.

Gan, S. I., Edwards, A. L., Symonds, C. J., Beck, P. L. (2006). Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *12*(44), 7197.

Gardner, I. A., Colling, A., Caraguel, C., Crowther, J. R., Jones, G., Firestone, S. M., Heuer, C. (2021). Introduction-Validation of tests for OIE-listed diseases as fit-for-purpose in a world of evolving diagnostic technologies. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, *40*(1), 19-28.

Gaunt, S. D., Beall, M. J., Stillman, B. A., ..., E. B. (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with Anaplasma platys and Ehrlichia canis: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors*, *3*, 1-10.

Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., ..., Kohn, B. (2009). Use of C‐reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *19*(5), 450-458.,

Gianopoulos, A., Mylonakis, M. E., Theodorou, K., Christopher, M. M. (2016). Quantitative and qualitative leukocyte abnormalities in dogs with experimental and naturally occurring acute canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Clinical Pathology*, *45*(2), 281-290.

Goldírová, K., Fialkovičová, M., Benková, M., Tóthová, C., Harčárová, M. (2017). The influence of short duration exercise on the concentration of C-reactive protein and selected haematological and biochemical parameters in the blood of German Shepherd dogs. *Folia Veterinaria*, *61*(2), 35-43.

Gommeren, K., Desmas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., Peeters, D. (2018) . Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 28(1): 9-19.

Goodman, R. A., Hawkins, E. C., Olby, N. J., Grindem, C. B., Hegarty, B., Breitschwerdt, E. B. (2003). Molecular identification of Ehrlichia ewingii infection in dogs: 15 cases (1997–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *222*(8), 1102-1107.

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

Greene ve C. E. (2006). *Infectious diseases of the dog and cat* (No. Ed. 3). WB Saunders\Elsevier Science.

Griebsch, C., Arndt, G., Raila, J., Schweigert, F. J., Kohn, B. (2009). C‐reactive protein concentration in dogs with primary immune‐mediated hemolytic anemia. *Veterinary clinical pathology*, *38*(4), 421-425.

Grobman, M., Outi, H., Rindt, H., Reinero, C.(2017). Serum thymidine kinase 1, canine‐C‐reactive protein, haptoglobin, and vitamin D concentrations in dogs with immune‐mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and polyarthropathy. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *31*(5), 1430-1440.

Gianfranchesco Filippi, M., de Castro Ferreira Lima, M., Paes, A. C., Sarita Cruz Aleixo, A., Oba, E., Ferreira de Souza, F., ..., Gomes Lourenço, M. L. (2019). Evaluation of heart rate variability and behavior of electrocardiographic parameters in dogs affected by chronic Monocytic Ehrlichiosis. Plos one, 14(5), e0216552.

Halıgur, M., ve Ozmen, O. (2011). Immunohistochemical detection of Serum amyloid-A, Serum amyloid-P, C-reactive protein, tumour necrosis factor-α and TNF-α receptor in sheep and goat pneumonias. *Revue de Médecine Vétérinaire*, *162*(10), 475-481.

Harrus, S. ve Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): an overview. The Veterinary Journal, 187(3), 292-296.

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

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

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

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

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

Hayashi, S. A., Jinbo, T., Iguchi, K., Shimizu, M., Shimada, T., Nomura, M., ..., Yamamoto, S. (2001). A comparison of the concentrations of C-reactive protein and α1-acid glycoprotein in the serum of young and adult dogs with acute inflammation. *Veterinary Research Communications*, *25*, 117-120.

Hekman, J. P., Karas, A. Z., Sharp, C. R. (2014). Psychogenic stress in hospitalized dogs: cross species comparisons, implications for health care, and the challenges of evaluation. *Animals*, *4*(2), 331-347.

Hillström, A., Hagman, R., Tvedten, H., Kjelgaard‐Hansen, M. (2014). Validation of a commercially available automated canine‐specific immunoturbidimetric method for measuring canine C‐reactive protein. *Veterinary clinical pathology*, *43*(2), 235-243.

Hindenberg, S., Bauer, N., Moritz, A. (2020). Extremely high canine C-reactive protein concentrations> 100 mg/l–prevalence, etiology and prognostic significance. *BMC Veterinary Research*, *16*(1), 1-10.

Holm, J. L., Rozanski, E. A., Freeman, L. M., Webster, C. R. (2004). C‐reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *14*(3), 183-186.

Huggins, L. G., Koehler, A. V., Ng-Nguyen, D., Wilcox, S., Schunack, B., Inpankaew, T., Traub, R. J. (2019). Assessment of a metabarcoding approach for the characterisation of vector-borne bacteria in canines from Bangkok, Thailand. *Parasites & vectors*, *12*, 1-11.Iatta,

R., Sazmand, A., Nguyen, V. L., ..., D. (2021). Vector-borne pathogens in dogs of different regions of Iran and Pakistan. *Parasitology Research*, 1-10.

Iatta, R., Sazmand, A., Nguyen, V. L., Nemati, F., Ayaz, M. M., Bahiraei, Z., ..., Otranto, D. (2021). Vector-borne pathogens in dogs of different regions of Iran and Pakistan. *Parasitology Research*, 1-10.

Inokuma, H., Beppu, T., Okuda, M., Shimada, Y., Sakata, Y. (2003). Epidemiological survey of Anaplasma platys and Ehrlichia canis using ticks collected from dogs in Japan. *Veterinary Parasitology*, *115*(4), 343-348.

Inokuma, H., Ohno, K., Onıshı, T., Raoult, D., Brouquı, P. (2001). Detection Of Ehrlichial İnfection By Pcr İn Dogs From Yamaguchi And Okinawa Prefectures, Japan. *Journal Of Veterinary Medical Science*, *63*(7), 815-817.

Inokuma, H., Beppu, T., Okuda, M., Shimada, Y., Sakata, Y. (2004). Detection of ehrlichial DNA in Haemaphysalis ticks recovered from dogs in Japan that is closely related to a novel Ehrlichia sp. found in cattle ticks from Tibet, Thailand, and Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, *42*(3), 1353-1355.

Ipek, N. D. S., Özübek, S., Aktas, M. (2018). Molecular evidence for transstadial transmission of Ehrlichia canis by Rhipicephalus sanguineus sensu lato under field conditions. *Journal of medical entomology*, *55*(2), 440-444.

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

Jafarbekloo, A., Bakhshi, H., Faghihi, F., Telmadarraiy, Z., Khazeni, A., Oshaghi, M. A., ..., Sedaghat, M. M. (2014). Molecular detection of Anaplasma and Ehrlichia infection in ticks in borderline of Iran-Afghanistan. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, *7*(11), 919.

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

Jasensky, A. K., Bondzio, A., Murugaiyan, J., Siebert, U., Roesler, U., Kohn, B., Einspanier, R. (2014). Characterization of the native C-reactive protein (cCRP) and the corresponding liver mRNA in dogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *452*(3), 462-467.

Jenkins, S., Ketzis, J. K., Dundas, J., Scorpio, D. (2018).. Efficacy of minocycline in naturally occurring nonacute ehrlichia canis infection in dogs. *Journal of Veterinary İnternal Medicine*, *32*(1), 217-221.

Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., ..., Evans, R. (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of veterinary internal medicine*, *17*(3), 291-297.

Jervan, M., Szlosek, D. A., Friis, H., Coyne, M. J., DeNicola, D., Johnsen, O. H. (2020). Characterization of C-reactive protein in dogs undergoing medial patellar luxation surgery. *Plos one*, *15*(5), e0231445.

Johnson, E. M., Ewing, S. A., Barker, R. W., Fox, J. C., Crow, D. W., & Kocan, K. M. (1998). Experimental transmission of Ehrlichia canis (Rickettsiales: Ehrlichieae) by Dermacentor variabilis (Acari: Ixodidae). *Veterinary parasitology*, *74*(2-4), 277-288.

Jongejan, F., Crafford, D., Erasmus, H., Fourie, J. J., Schunack, B. (2016). Comparative efficacy of oral administrated afoxolaner (NexGard™) and fluralaner (Bravecto™) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against transmission of Ehrlichia canis by infected Rhipicephalus sanguineus ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, *9*(1), 1-14.

Jongejan, F., De Vos, C., Fourie, J. J., Beugnet, F. (2015). A novel combination of fipronil and permethrin (Frontline Tri-Act®/Frontect®) reduces risk of transmission of Babesia canis by Dermacentor reticulatus and of Ehrlichia canis by Rhipicephalus sanguineus ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, *8*(1), 1-10.

Kalaivanan, M., Saravanan, S., Palanivel, K. M., Ponnudurai, G., Veterinary, T. N. (2020). Identification of ehrlichia canis by pcr with phylogenetic analysis in dogs from south india. *Haryana vet*, *59*, 79-82.

Kawahara, M., Ito, T., Suto, C., Shibata, S., Rikihisa, Y., Hata, K., Hirai, K. (1999). Comparison of Ehrlichia muris strains isolated from wild mice and ticks and serologic survey of humans and animals with E. muris as antigen. *Journal of Clinical Microbiology*, *37*(4), 1123-1129.

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

Kidd, L., Breitschwerdt, E. B. (2003). Transmission times and prevention of tick-borne diseases in dogs. *Compendıum On Contınuıng Educatıon For The Practısıng Veterınarıan-North Amerıcan Edıtıon-*, *25*(10), 742-753.

Kimura, T., Kotani, K. (2018). Perinatal veterinary medicine‐related evaluation in hematological and serum biochemical profiles of experimental beagles throughout pregnancy and parturition. *Animal models and experimental medicine*, *1*(4), 282-294.

Kjelgaard-Hansen, M., Jensen, A. L., Houser, G. A., Jessen, L. R., Kristensen, A. T. (2006). Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *48*(1), 1-4.

Kjelgaard‐Hansen, M., Kristensen, A. T., Jensen, A. L. (2003). Evaluation of a commercially available enzyme‐linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of C‐reactive protein in canine serum. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *50*(3), 164-168.

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

Kottadamane, M. R., Dhaliwal, P. S., Singla, L. D., Bansal, B. K., Uppal, S. K. (2017). Clinical and hematobiochemical response in canine monocytic ehrlichiosis seropositive dogs of Punjab. *Veterinary World*, *10*(2), 255.

Kubo, S., Tateno, M., Ichikawa, Y., Endo, Y. (2015). A molecular epidemiological survey of Babesia, Hepatozoon, Ehrlichia and Anaplasma infections of dogs in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, *77*(10), 1275-1279.

Kuehn, N. F., Gaunt, S. D. (1985). Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *186*(4), 355-358.

Kukreti, K., Pandey, L., Das, M., Rastogi, A., Dubey, R., Sharma, P. (2018). Prevalence of canine monocytic ehrlichiosis in canine population across India. *Archives of Razi Institute*, *73*(2), 87-93.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Robbins, S. L. (2013). Robbins basic pathology/[edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster.

Kuribayashi, T., Shimada, T., Matsumoto, M., Kawato, K., Honjyo, T., Fukuyama, M., ...,Yamamoto, S. (2003). Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Experimental animals*, *52*(5), 387-390.

Lachungpa, C.G., Chandrasekaran, D., Thilagar, M.B., Kumar, T.S. (2020) Treatment of idiopathic immune mediated hemolytic anaemia in dogs. *Journal Animal Research*, 10(3): 433-440.

Lakshmanan, B., John, L., Gomathinayagam, S., Dhinakarraj, G. (2007). Molecular detection of Ehrlichia canis from blood of naturally infected dogs in India. *Veterinarski arhiv*, *77*(4), 307.

Lee, J. H., Kim, H. S., Lee, D., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., ..., Kim, H. (2021). Clinical signs, duodenal histopathological grades, and serum high‐mobility group box 1 concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(5), 2205-2214.

Lee, S. E., Song, K. H., Lee, S. H. (2007). Survey of Ehrlichia canis and Borrelia burgdorferi antibodies in dogs (German shepherd) reared in Korea. *Korean Journal of Veterinary Research (구 대한수의학회지)*, *47*(3), 281-283.

Lee, S. O., Na, D. K., Kim, C. M., Li, Y. H., Cho, Y. H., Park, J. H., ..., Chae, J. S. (2005). Identification and prevalence of Ehrlichia chaffeensis infection in Haemaphysalis longicornis ticks from Korea by PCR, sequencing and phylogenetic analysis based on 16S rRNA gene. *Journal of Veterinary Science*, *6*(2), 151-155.

Lim, S., Irwin, P. J., Lee, S., Oh, M., Ahn, K., Myung, B., Shin, S. (2010). Comparison of selected canine vector-borne diseases between urban animal shelter and rural hunting dogs in Korea. *Parasites & vectors*, *3*, 1-5.

Lowrie, M., Penderis, J., Eckersall, P. D., McLaughlin, M., Mellor, D., Anderson, T. J. (2009). The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *The Veterinary Journal*, *182*(1), 125-130.

Löfqvist, K., Kjelgaard-Hansen, M., Nielsen, M. B. M. (2018). Usefulness of C-reactive protein and serum amyloid A in early detection of postoperative infectious complications to tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *Acta veterinaria scandinavica*, *60*(1), 1-8.

Liu, Z., Luo, J., Bai, Q., Ma, M., Guan, G., & Yin, H. (2005). Amplification of 16S rRNA genes of Anaplasma species in China for phylogenetic analysis. Veterinary microbiology, 107(1-2), 145-148.

Luo, H., Lan, Y., Gan, P., Zhou, W., Wang, M., Hu, B., ..., Li, K. (2021). Molecular Identification and Prevalence of Ehrlichia Canis and Rhipicephalus Sanguineus (Acari: Ixodidae) Infecting Pet Dogs in Wenzhou, China. *Pak. J. Zool*, *53*, 2129.

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

Malik, M. I., Qamar, M., Ain, Q., Hussain, M. F., Dahmani, M., Ayaz, M., ..., Iqbal, F. (2018). Molecular detection of Ehrlichia canis in dogs from three districts in Punjab (Pakistan). *Veterinary medicine and science*, *4*(2), 126-132.

Malin, K. ve Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-reactive protein as a diagnostic marker in dogs: a review. *Animals*, *12*(20), 2888.

Manoj, R. R. S., Iatta, R., Latrofa, M. S., Capozzi, L., Raman, M., Colella, V., Otranto, D. (2020). Canine vector-borne pathogens from dogs and ticks from Tamil Nadu, India. *Acta tropica*, *203*, 105308.

Martínez-Subiela, S., Cerón, J. J. (2005). Effects of hemolysis, lipemia, hyperbilirrubinemia, and anticoagulants in canine C-reactive protein, serum amyloid A, and ceruloplasmin assays. *The Canadian Veterinary Journal*, *46*(7), 625.

Martinez‐Subiela, S., Cerón, J. J., Ginel, P. J. (2004). Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Veterinary Record*, *154*(26), 814-817.

Martinez‐Subiela, S., Tecles, F., Cerón, J. J., & Eckersall, P. D. (2002). Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*, *150*(8), 241-244.

Matijatko, V., Mrljak, V., Kiš, I., Kučer, N., Foršek, J., Živičnjak, T., ..., Ceron, J. J. (2007). Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with Babesia canis. *Veterinary Parasitology*, *144*(3-4), 242-250.

Mavromatis, K., Doyle, C. K., Lykidis, A., Ivanova, N., Francino, M. P., Chain, P., ..., Kyrpides, N. C. (2006). The genome of the obligately intracellular bacterium Ehrlichia canis reveals themes of complex membrane structure and immune evasion strategies. *Journal of bacteriology*, *188*(11), 4015-4023.

McCann, T., Ridyard, A. E., Simpson, J. W. (2008). Evaluation of the utility of C-reactive protein in the diagnosis of chronic gastrointestinal disease in dogs. In *Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham, England* (pp. 3-6).

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

McClure, V., Van Schoor, M., Thompson, P. N., Kjelgaard-Hansen, M., Goddard, A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *243*(3), 361-366.

Megat Abd Rani, P. A., Irwin, P. J., Gatne, M., Coleman, G. T., Traub, R. J. (2010). Canine vector-borne diseases in India: a review of the literature and identification of existing knowledge gaps. *Parasites & Vectors*, *3*(1), 1-7.

Mengfan, Q., Lixia, W., Ying, L., Yan, R., Kuojun, C., Jinsheng, Z., ..., Qingling, M. (2020). Molecular detection and genetic variability of Ehrlichia canis in pet dogs in Xinjiang, China. *Veterinary World*, *13*(5), 916.

Michelsen, J., Heller, J., Wills, F., Noble, G. K. (2012). Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C‐reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Australian Veterinary Journal*, *90*(12), 474a-478.

Mittal, M., Kundu, K., Chakravarti, S., Mohapatra, J. K., Nehra, K., Sinha, V. K., ..., Kumar, A. (2017). Canine monocytic ehrlichiosis among working dogs of organised kennels in India: a comprehensive analyses of clinico-pathology, serological and molecular epidemiological approach. *Preventive Veterinary Medicine*, *147*, 26-33.

Moraes-Filho, J., Krawczak, F. S., Costa, F. B., Soares, J. F., Labruna, M. B. (2015). Comparative evaluation of the vector competence of four South American populations of the Rhipicephalus sanguineus group for the bacterium Ehrlichia canis, the agent of canine monocytic ehrlichiosis. *PLoS One*, *10*(9), e0139386.

Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, *168*(1), 28-40.

Mylonakis, M. E., Borjesson, D. L., Leontides, L., Siarkou, V. I., Theodorou, K., Koutinas, A. F. (2011a). Cytologic patterns of lymphadenopathy in canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Clinical Pathology*, *40*(1), 78-83.

Mylonakis, M. E., Ceron, J. J., Leontides, L., Siarkou, V. I., Martinez, S., Tvarijonaviciute, A., ..., Harrus, S. (2011b). Serum acute phase proteins as clinical phase indicators and outcome predictors in naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(4), 811-817.

Mylonakis, M. E., Harrus, S., Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis). *The Veterinary Journal*, *246*, 45-53.

Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Billinis, C., Leontides, L. S., Kontos, V., Papadopoulos, O., ..., Fytianou, A. (2003). Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): a comparison between five methods. *Veterinary Microbiology*, *91*(2-3), 197-204.

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

Mylonakis, M.E., Kritsepi-Konstantinou, M., Dumler, J.S., Diniz, P.P.V., Day, M.J., Siarkou, V.I., Koutinas, A.F. (2010). Severe hepatitis associated with acute *Ehrlichia* *canis* infection in a dog. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 24(3): 633-638.

Mylonakis, M.E., Xenoulis, P.G., Theodorou, K., Siarkou, V.I., Steiner, J.M., Harrus, S., Koutinas, A.F. (2014). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology*,169(3-4):198-202.

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

Nair, A. D., Cheng, C., Ganta, C. K., Sanderson, M. W., Alleman, A. R., Munderloh, U. G., Ganta, R. R. (2016). Comparative experimental infection study in dogs with Ehrlichia canis, E. chaffeensis, Anaplasma platys and A. phagocytophilum. *PLoS One*, *11*(2), e0148239.

Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., ..., Tsujimoto, H. (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, *70*(2), 127-131.

Ndung'u, J. M., Eckersall, P. D., Jennings, F. W. (1991). Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with Trypanosoma brucei. *Acta Tropica*, *49*(2), 77-86.

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

Neer, T. M., Eddlestone, S. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R. E. (1999). Efficacy of enrofloxacin for the treatment of experimentally induced Ehrlichia canis infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *13*(5), 501-504.

Neer, T.M (1998). Canine Monocytic and Granulocytic Ehrlichiosis, 2nd ed.; WB Saunders: Philadelphia, PA, USA, pp. 139–147.

Nevill, B., Leisewitz, A., Goddard, A., Thompson, P. (2010). An evaluation of changes over time in serum creatine kinase activity and C-reactive protein concentration in dogs undergoing hemilaminectomy or ovariohysterectomy. *Journal of the South African Veterinary Association*, *81*(1), 22-26.

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

Nielsen, L., Toft, N., Eckersall, P. D., Mellor, D. J., Morris, J. S. (2007). Serum C‐reactive protein concentration as an indicator of remission status in dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(6), 1231-1236.

Pick, N., Potasman, I., Strenger, C., Keysary, A., Schwartz, I. (2000). Ehrlichiosis associated vasculitis. *Journal of internal medicine*, *247*(6), 674-678.

Otabe, K., Sugimoto, T., Jinbo, T., Honda, M., Kitao, S., Hayashi, S., ..., Yamamoto, S. (1998). Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Veterinary Research Communications*, *22*, 77-85.

Otranto, D., Dantas-Torres, F., Giannelli, A., Latrofa, M. S., Cascio, A., Cazzin, S., ..., Capelli, G. (2014). Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens. *Parasites & Vectors*, *7*, 1-9.

Paddock, C. D., Childs, J. E. (2003). Ehrlichia chaffeensis: a prototypical emerging pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, *16*(1), 37-64.

Paltrinieri, S., Ibba, F., Barbè, F., Rossi, G. (2020). Influence of domperidone supplementation on short‐term changes in C‐reactive protein and paraoxonase‐1 in dogs with leishmaniasis undergoing meglumine antimoniate and allopurinol therapy. *Veterinary Clinical Pathology*, *49*(4), 618-623.

Pasa, S., Ural, K., Gultekin, M. (2017) Interpretation of coagulation tendency contributing to thrombosis in vector-borne diseases (Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Leishmaniosis, and Dirofilariasis) among dogs. *Acta Science* *Veterinary*, 45(1): 1-7.

Paul, C., Hansson, L. O., Seierstad, S. L., Kriz, K. (2011). Canine C-reactive protein—a clinical guide. *Lund: LifeAssays AB*, 1-13.

Pérez, C., Maggi, R. G., Diniz, P. P. V. P., Breitschwerdt, E. B. (2011). Molecular and serological diagnosis of Bartonella infection in 61 dogs from the United States. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(4), 805-810.

Perez, M., Rikihisa, Y., Wen, B. (1996). Ehrlichia canis-like agent isolated from a man in Venezuela: antigenic and genetic characterization. *Journal of Clinical Microbiology*, *34*(9), 2133.

Phillips, J. (2017). Rocky Mountain spotted fever. *Workplace Health & Safety*, *65*(1), 48-48.

Phuyal, S., Jha, V. C., Subedi, M. (2017). Prevalence of blood parasites in dogs of Kathmandu Valley. *Nepalese Veterinary Journal*, *34*, 107-112.

Qurollo, B. A., Davenport, A. C., Sherbert, B. M., Grindem, C. B., Birkenheuer, A. J., Breitschwerdt, E. B. (2013). Infection with Panola Mountain E hrlichia sp. in a Dog with Atypical Lymphocytes and Clonal T‐Cell Expansion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(5), 1251-1255.

Ramakant, R. K., Verma, H. C., Diwakar, R. P. (2020). Canine ehrlichiosis: A review. J Entomol Zool Stud, 8(2), 1849-1852.

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

Roopali B, Kasaralikar VR, Patil NA, Ravindra BG, Sandeep H, Dilipkumar D (2018) Clinico, haemato-biochemical changes and therapeutic management of canine ehrlichiosis. *Pharma Innov Journay* 7(9):1–6

Ruggerone, B., Scavone, D., Troìa, R., Giunti, M., Dondi, F., Paltrinieri, S. (2021). ComParison of protein carbonyl (PCO), paraoxonase-1 (PON1) and C-reactive protein (CRP) as diagnostic and prognostic markers of septic inflammation in dogs. *Veterinary Sciences*, *8*(6), 93.

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

Saunders, A. B., Hanzlicek, A. S., Martinez, E. A., Stickney, M. J., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Fosgate, G. T. (2009). Assessment of cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations associated with anesthetic protocols using sevoflurane or a combination of fentanyl, midazolam, and sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, *36*(5), 449-456.

Schaefer, J. J., Kahn, J., Needham, G. R., Rikihisa, Y., Ewing, S. A., Stich, R. W. (2008). Antibiotic clearance of Ehrlichia canis from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1149*(1), 263-269.

Selim, A., Alanazi, A. D., Sazmand, A., Otranto, D. (2021). Seroprevalence and associated risk factors for vector-borne pathogens in dogs from Egypt. *Parasites & vectors*, *14*(1), 1-11.

Severo, J. S., Santana, A. E., Aoki, V., Michalany, N. S., Mantovani, M. M., Larsson Jr, C. E., Larsson, C. E. (2018). Evaluation of C‐reactive protein as an inflammatory marker of pemphigus foliaceus and superficial pyoderma in dogs. *Veterinary Dermatology*, *29*(2), 128-E51.

Smitha, J. P., Vijayakumar, K. (2014). A Systematic Study on Biochemical Abnormalities associated with Canine Ehrlichiosis.

Shibata, S. I., Kawahara, M., Rikihisa, Y., Fujita, H., Watanabe, Y., Suto, C., Ito, T. (2000). New Ehrlichia species closely related to Ehrlichia chaffeensis isolated from Ixodes ovatus ticks in Japan. *Journal of clinical microbiology*, *38*(4), 1331-1338.

Shimada, T., Ishida, Y., Shimizu, M., Nomura, M., Kawato, K., Iguchi, K., Jinbo, T. (2002) Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Research Communications*, 26(3): 171-177.

Sibanda, S., Hughes, J. L., Pawson, P. E., Kelly, G., & Bellenger, C. R. (2006). The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *33*(4), 246-257.

Singla, L. D., Singh, H., Kaur, P., Singh, N. D., Singh, N. K., Juyal, P. D. (2011). Serodetection of Ehrlichia canis infection in dogs from Ludhiana district of Punjab, India. *Journal of Parasitic Diseases*, *35*, 195-198.

Singla, L. D., Sumbria, D., Mandhotra, A., Bal, M. S., Kaur, P. (2016). Critical analysis of vector-borne infections in dogs: Babesia vogeli, Babesia gibsoni, Ehrlichia canis and Hepatozoon canis in Punjab, India. *Acta Parasitologica*, *61*(4), 697-706.

Smith, S. A. (2007). Hemostatic complications of canine IMHA. In *Proceedings of the 25th ACVIM Forum, Seattle, WA*.

Solano-Gallego, L., Llull, J., Osso, M., Hegarty, B., Breitschwerdt, E. (2006). A serological study of exposure to arthropod-borne pathogens in dogs from northeastern Spain. *Veterinary Research*, *37*(2), 231-244.

Sproston, N.R. ve Ashworth, J.J. (2018) Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in* *Immunology*, 9(754): 1-11.

Stiles, J. (2000). Canine rickettsial infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *30*(5), 1135-1149.

Suh, G. H., Ahn, K. S., Ahn, J. H., Kim, H. J., Leutenegger, C., Shin, S. (2017). Serological and molecular prevalence of canine vector-borne diseases (CVBDs) in Korea. *Parasites & Vectors*, *10*(1), 1-8.

Szalai, A. J. (2004). C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Journal of Immunology Research*, *11*(2), 221-226.

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

Talukder, M. H., Matsuu, A., Iguchi, A., Roy, B. C., Nishii, N., Hikasa, Y. (2012). PCR-based survey of vector-borne pathogens in dogs in Dhaka, Bangladesh. *Journal of the Bangladesh Agricultural University*, *10*(452-2016-35661), 249-253.

Tecles, F., Caldín, M., Zanella, A., Membiela, F., Tvarijonaviciute, A., Subiela, S. M., Cerón, J. J. (2009). Serum acute phase protein concentrations in female dogs with mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *21*(2), 214-219.

Tharwat, M., Al-Sobayil, F., Buczinski, S. (2014). Influence of racing on the serum concentrations of acute-phase proteins and bone metabolism biomarkers in racing greyhounds. *The Veterinary Journal*, *202*(2), 372-377.

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

Torrente, C., Manzanilla, E. G., Bosch, L., Fresno, L., Rivera del Alamo, M., Andaluz, A, ..., Ruiz de Gopegui, R. (2015). Plasma iron, C‐reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *25*(5), 611-619.

Trub, S. A., Bush, W. W., Paek, M., Cuff, D. E. (2021). Use of C‐reactive protein concentration in evaluation of diskospondylitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(1), 209-216.

Truong, A. T., Noh, J., Park, Y., Seo, H. J., Kim, K. H., Min, S., ..., Cho, Y. S. (2021). Molecular detection and phylogeny of tick-borne pathogens in ticks collected from dogs in the Republic of Korea. *Pathogens*, *10*(5), 613.

Tuna, G.E., Bakirci, S., Dinler, C., Karagenc, T., Ulutas, B. (2019) Monocytic ehrlichiosis in Aegean region dogs: Clinical and haematological findings. *Ataturk Universitesi* *Veteriner Bilimler Dergisi*, 14(1): 8-14.

Tvarijonaviciute, A., Martinez‐Subiela, S., Carrillo‐Sanchez, J. D., Tecles, F., Ceron, J. J. (2011). Effects of orchidectomy in selective biochemical analytes in beagle dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, *46*(6), 957-963.

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

Viitanen, S. J., Lappalainen, A. K., Christensen, M. B., Sankari, S., Rajamäki, M. M. (2017). The utility of acute‐phase proteins in the assessment of treatment response in dogs with bacterial pneumonia. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, *31*(1), 124-133.

Villaescusa, A., Tesouro, M. A., García-Sancho, M., Ayllón, T., Rodríguez-Franco, F., Sainz, A. (2012). Evaluation of peripheral blood lymphocyte subsets in family-owned dogs naturally infected by Ehrlichia canis. *Comparative Immunology, Microbiology And İnfectious Diseases*, *35*(4), 391-396.

Wakshlag, J. J., Stokol, T., Geske, S. M., Greger, C. E., Angle, C. T., Gillette, R. L. (2010). Evaluation of exercise-induced changes in concentrations of C-reactive protein and serum biochemical values in sled dogs completing a long-distance endurance race. *American Journal of Veterinary Research*, *71*(10), 1207-1213.

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. *Veterinary Parasitology*, *69*(3-4), 307-317.

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

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

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

Wise, A. E., Tarlinton, R. E. (2012). Seroprevalence of vectorborne diseases in free-roaming dogs in Goa, India. *The Veterinary Record*, *170*(3), 76.

Witkowska-Piłaszewicz, O., Bąska, P., Czopowicz, M., Żmigrodzka, M., Szczepaniak, J., Szarska, E., Cywińska, A. (2019). Changes in serum amyloid A (SAA) concentration in Arabian endurance horses during first training season. *Animals*, *9*(6), 330.

Woody, B. J. ve Hoskins, J. D. (1991). Ehrlichial diseases of dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *21*(1), 75-98.

Wong, S. S., Teng, J. L., Poon, R. W., Choi, G. K., Chan, K. H., Yeung, M. L., ... , Yuen, K. Y. (2011). Comparative evaluation of a point-of-care immunochromatographic test SNAP 4Dx with molecular detection tests for vector-borne canine pathogens in Hong Kong. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *11*(9), 1269-1277.

Wong, V. M., Kidney, B. A., Snead, E. C., Myers, S. L., Jackson, M. L. (2011). Serum C‐reactive protein concentrations in healthy Miniature Schnauzer dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, *40*(3), 380-383.

Wu, T. J., Sun, H. J., Wu, Y. C., Huang, H. P. (2009). Prevalence and risk factors of canine ticks and tick-borne diseases in Taipei, Taiwan. *J Veterinary Clinical Science*, *2*(3), 75-78.

Xia, Z., Yu, D., Mao, J., Zhang, Z., Yu, J. (2012). The occurrence of Dirofilaria immitis, Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis and Anaplasma phagocytophium in dogs in China. *Journal of Helminthology*, *86*(2), 185-189.

Xu, D., Zhang, J., Shi, Z., Song, C., Zheng, X., Zhang, Y., ..., Wang, C. (2015). Molecular detection of vector-borne agents in dogs from ten provinces of China. *Parasites & Vectors*, *8*(1), 1-7.

Yamamoto, S., Shida, T., Honda, M., Ashida, Y., Rikihisa, Y., Odakura, ..., Isayama, Y. (1994). Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with Bordetella bronchiseptica (phase I cells). *Veterinary Research Communications*, *18*, 347-357.

Yamamoto, S., Tagata, K., Nagahata, H., Ishikawa, Y., Morimatsu, M., Naiki, M. (1992). Isolation of canine C-reactive protein and characterization of its properties. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *30*(4), 329-339.

Yazwinski, M., Milizio, J. G., Wakshlag, J. J. (2013). Assessment of serum myokines and markers of inflammation associated with exercise in endurance racing sled dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(2), 371-376.

Ybañez, A. P., Ybañez, R. H. D., Villavelez, R. R., Malingin, H. P. F., Barrameda, D. N. M., Naquila, S. V., Olimpos, S. M. B. (2016). Retrospective analyses of dogs found serologically positive for Ehrlichia canis in Cebu, Philippines from 2003 to 2014. *Veterinary World*, *9*(1), 43.

Yu, D. H., Li, Y. H., Yoon, J. S., Lee, J. H., Lee, M. J., Yu, ..., Park, J. H. (2008). Ehrlichia chaffeensis infection in dogs in South Korea. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, *8*(3), 355-358.

Yu, P. F., Niu, Q. L., Liu, Z. J., Yang, J. F., Chen, Z., Guan, ..., Yin, H. (2016). Molecular epidemiological surveillance to assess emergence and re-emergence of tick-borne infections in tick samples from China evaluated by nested PCRs. *Acta tropica*, *158*, 181-188..

Yuasa, Y., Hsu, T. H., Chou, C. C., Huang, C. C., Huang, W. C., Chang, C. C. (2012). The comparison of spatial variation and risk factors between mosquito-borne and tick-borne diseases: Seroepidemiology of Ehrlichia canis, Anaplasma species, and Dirofilaria immitis in dogs. *Comparative İmmunology, Microbiology And Infectious Diseases*, *35*(6), 599-606.

Yuasa, Y., Tsai, Y. L., Chang, C. C., Hsu, T. H., Chou, C. C. (2017). The prevalence of Anaplasma platys and a potential novel Anaplasma species exceed that of Ehrlichia canis in asymptomatic dogs and Rhipicephalus sanguineus in Taiwan. *Journal of Veterinary Medical Science*, *79*(9), 1494-1502.

Zhang, J., Liu, Q., Wang, D., Li, W., Beugnet, F., Zhou, J. (2017). Epidemiological survey of ticks and tick-borne pathogens in pet dogs in south-eastern China. *Parasite*, *24*.

Zheng, W. B., Zou, Y., He, J. J., Liu, G. H., Hu, M. H., Zhu, X. Q. (2021). Proteomic alterations in the plasma of Beagle dogs induced by Toxocara canis infection. *Journal of Proteomics*, *232*, 104049.

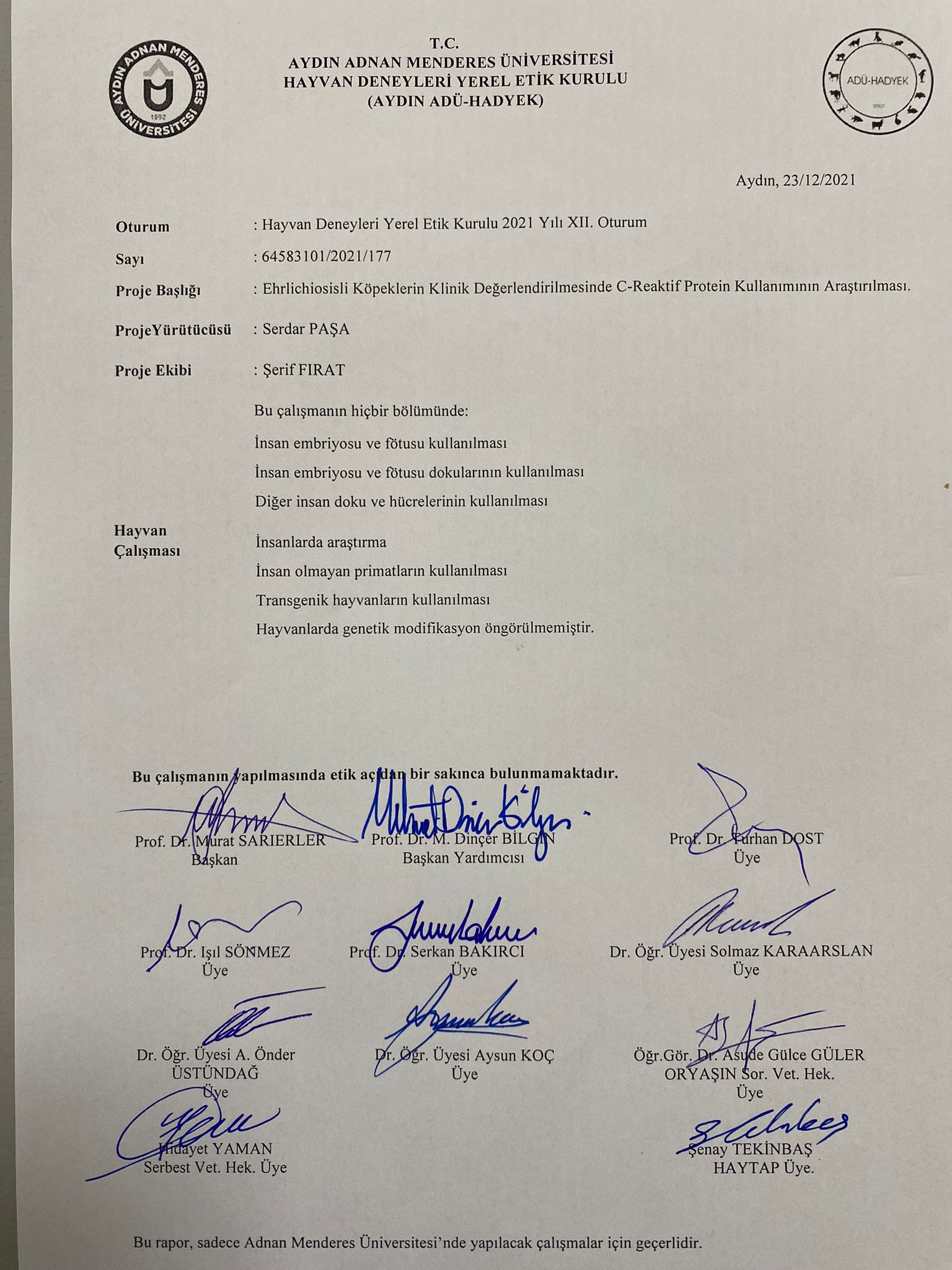
Zheng, W., Liu, M., Moumouni, P. F. A., Liu, X., Efstratiou, A., Liu, ..., Xuan, X. (2017). First molecular detection of tick-borne pathogens in dogs from Jiangxi, China. *Journal of Veterinary Medical Science*, *79*(2), 248-254.

Ziliani, T.F., Castilho, A.R., Poletto, D., Mendonça, A.J., Sousa, V.R.F., Dutra, V., de Almeida, A.B.P. (2019) Kidney disease in natural infection by *Ehrlichia canis* in dogs. *Semina Ciencias Agrarias*, 40(2): 981-986.

Zilli, J., Olszewska, A., Farke, D., Schmidt, M. J. (2021). Successful surgical and medical treatment of a severe, acute epidural bleed in a young dog due to steroid responsive meningitis-arteritis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *63*, 1-7.

**EKLER**

**Ek 1.** Etik kurul onay belgesi



**Ek 2.**

**BİLGİ ONAM FORMU**

Tarih .../.../...

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Serdar PAŞA’ nın yürütücü olduğu “Ehrlichiosisli Köpeklerin Klinik Değerlendirilmesinde C-Reaktif Protein Kullanımının Araştırılması” başlıklı çalışma için köpeklerden kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağını sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

Hayvan sahibi olarak, köpeğimin yukarıda adı geçen çalışmada yer almasını kabul ediyorum.

ADRES Hasta Sahibi Adı Soyadı

İMZA

**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Ehrlichiosisli Köpeklerin Klinik Değerlendirilmesinde C-Reaktif Protein Kullanımının Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Şerif FIRAT

… / … / …

**ÖZ GEÇMİŞ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Soyadı, Adı** | : FIRAT Şerif |
| **Uyruk** . | : T.C. |
| **Doğum yeri ve tarihi** | : İzmir / 27.10.1995 |
| **Telefon** | : 0 545 405 75 66 |
| **E-posta** | : [firatserif@gmail.com](mailto:firatserif@gmail.com) |
| **Yabancı dil** | : İngilizce |

**EĞİTİM**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Derece** | **Kurum** | **Mezuniyet tarihi** |
| Lisans | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi | 15.06.2020 |

**AKADEMİK YAYINLAR**

1. **SEMİNERLER**

Süt Sığırlarında tip-I ve tip-II Ketozis

DANIŞMAN: Prof. Dr. Serdar PAŞA

Veteriner Hekim Şerif FIRAT