

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI

DOKTORA PROGRAMI

**KANİN VİSERAL LEİSHMANİAZİS İLE DOĞAL
ENFEKTE KÖPEKLERDE ALLOPURİNOL SAĞALTIMININ
REZİSTİF İNDEKS, SDMA, NGAL BİYOBELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TAHİR ÖZALP

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. HASAN ERDOĞAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından VTF-23035 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Tahir ÖZALP tarafından hazırlanan “Kanin Viseral Leishmaniazis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Allopurinol Uygulamasının SDMA, NGAL, Rezistif İndeks Üzerine Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/08/2024

Üye	: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
(T.D.)		Veteriner Fakültesi
Üye	: Prof. Dr. Kerem URAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
		Veteriner Fakültesi
Üye	: Doç. Dr. Rahime	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
	YAYGINGÜL	Veteriner Fakültesi
Üye	: Doç. Dr. Ali Evren	Aksaray Üniversitesi Veteriner
	HAYDARDEDEOĞLU	Fakültesi
Üye	: Doç. Dr. Cemalettin	Ardahan Üniversitesi Nihat Delibalta
	AYVAZOĞLU	Göle Meslek Yüksek Okulu

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Lisans ve lisans üstü eğitimim süresince meslekî bilgi ve becerimin artmasında, meslekî bakışımın akademik bir yön kazanmasında emeği büyük olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a

Lisansüstü eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA' ya, Sayın Prof. Dr. Kerem URAL' a, Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e, Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a ve sayın Araş. Gör. İsmail GÜNAL'a katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Doktora sürecimde desteklerinden dolayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında lisansüstü öğrencileri Veteriner Hekim Cansu BALIKÇI'ya, Veteriner Hekim Sena KAYA'ya, Veteriner Hekim Gizem GÖNÜLVEREN'e, Veteriner Hekim Ece EYLÜL SÖNMEZ'e, Veteriner Hekim İlayda TENDAR'a, Veteriner Hekim Sevgi Aksoy'a ve Veteriner Hekim Zeynep USTAER'e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalında lisansüstü eğitim yapan ve yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitim sürecimde yanımda olan, her zaman desteğini hissettiren sevgili eşim Fatma DEMİREL ÖZALP'a teşekkür ederim.

Bu çalışmamı, özellikle bugünlere gelmemde emeklerin en büyüğüne sahip olan ve yaşamım boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim aileme ithaf ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanin Viseral Leishmaniasis	3
2.1.1. Klinik Bulgular	4
2.1.2. Teşhis	6
2.1.3. Sağaltım	9
2.1.4. Koruma ve Kontrol	10
2.2. Kanin Viseral Leishmaniasis Enfeksiyonlarında Organ Tutulumları	11
2.2.1. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Kalp Hasarı	12
2.2.2. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Kemik İliği	14
2.2.3. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Böbrek Hasarı	14
2.3. Doppler Ultrasonografi	15
2.3.1. Doppler Ultrasonografinin Fiziksel Prensipleri	17
2.3.2. Spektral Doppler Ultrasonografi.....	18
2.3.3. Renkli Doppler Ultrasonografi	19

2.3.4. Power Doppler Ultrasonografi.....	21
2.4. Büyük Abdominal Kan Damarlarının Doppler Spektrumları ve Dalga Formları	21
2.4.1. Abdominal Aorta	21
2.4.2. Renal Arterler ve Venler.....	23
2.5. Renal Doppler Ultrasonografi.....	24
2.5.1. Köpek ve Kedilerde Renal Rezistif ve Pulzatif İndeklerin Belirlenmesi	25
2.5.2. Renal Pulzatif ve Rezistif İndekslerin İnsanlarda Kullanımı.....	26
2.5.3. Rezistif ve Pulzatif İndeklerin Renal Hastalıklarda Kullanımı	27
2.6. Renal Rezistif İndeks Etkileyen Faktörler	29
2.6.1. Nabız ve Kan Basıncı	29
2.6.2. Dehidrasyon	30
2.6.3. Anestezi	30
2.6.4. Ekstrarenal Faktörler.....	31
2.6.5. Renal Medikal Hastalıklar	31
2.6.6. Renal Neoplasiler.....	34
2.7. Köpeklerde Böbrek Hasarlarında Tanı Yöntemleri	35
2.7.1. Serum Kreatin	35
2.7.2. Simetrik Dimetilarginin	36
2.7.3. Nötrofil jelatinaz-ilışkili lipokalin	37
2.7.4. GGT	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Gereç.....	38
3.1.1. Çalışma Dizaynı ve Grupların Oluşturulması.....	38
3.2. Yöntem.....	39
3.2.1. Allopurinol Uygulaması	39
3.2.2. Ultrasonografik Değerlendirme	40

3.2.3. Kan ve idrar örneklerinin toplanması	41
3.2.4. İstatiksel Analizler	42
4. BULGULAR.....	43
4.1.Demografik Bilgiler ve Klinik Bulgular	43
4.2. Laboratuvar Bulguları.....	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR	68
EKLER.....	99
EK 1 BİLGİ ONAM FORMU	99
EK 2 ADÜ HADYEK.....	100
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	101
ÖZGEÇMİŞ	102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azot
CO₂	: Karbokdioksit
CTnI	: Kardiyak Troponin I
DU	: Doppler Ultrasonografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ELİSA	: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi
ESP	: End Sistolik Pik
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IFAT	: İndirekt Fluoresan Antikor Testi
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta

IL-8	: İnterlökin 8
IRIS	: Uluslararası Böbrekle İlişkili Topluluk
KVL	: Kanin Viseral Leishmaniasismunglobulin M
MCHC	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpüskuler Hacim
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NT pro-BNP	: N-Terminal pro-B Tip Natriüretik Peptit
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCV	: Packet Cell Volume
PI	: Pulsatif İndeks
PRF	: Nabız Tekrarlama Frekansı
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBC	: Red Blood Cell
RI	: Rezistif İndeks
r-RNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
SDMA	: Simetrik Dimetik Arjinin
V_{max}	: Maksimum Hız
V_{mean}	: Ortalama Hız
V_{min}	: Minimum Hız
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Damarların doppler ultrasonografide pulse-wave görüntüsü.....	16
Şekil 2. Renkli doppler ile abdominal damarların görüntülenmesi.....	20
Şekil 3. Aorta ve kaudal vena kavanın ultrasonografik görünümü	22
Şekil 4. Renal arteriallerin anatomik yapısı ve renkli ultrason ile böbrek görüntüleme.	25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Doppler ultrason ile RI ve PI değerlerinin ölçülmesi.	41
Resim 2. Çalışma hayvanlarında örnekleme işlemleri ve analizler	41
Resim 3. SDMA ve NGAL analizlerinin ELISA test kiti ile yapılması.	42
Resim 4. Çalışmaya dahil edilen enfekte köpeklerin klinik görünümü.	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre dağılımı	39
Tablo 2. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre hemogram sonuçları.....	46
Tablo 3. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre biyokimya sonuçları.....	47
Tablo 4. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre kan basıncı ve Ultrason sonuçları	49
Tablo 5. Hasta köpeklerin 0. gün Rezistif indeks korelasyon analizleri.....	50
Tablo 6. Hasta köpeklerin 0. gün Pulzatif indeks korelasyon analizleri.....	50
Tablo 7. Hasta köpeklerin 120. gün Rezistif indeks korelasyon analizleri.....	51
Tablo 8. Hasta köpeklerin 120. gün Pulzatif indeks korelasyon analizleri.....	52
Tablo 9. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre serum SDMA ve NGAL sonuçları ..	52

ÖZET

KANİN VİSERAL LEİSHMANİAZİS İLE DOĞAL ENFEKTE KÖPEKLERDE ALLOPURİNOL SAĞALTIMININ REZİSTİF İNDEKS, SDMA, NGAL BİYOBELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

OZALP T. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Kanin viseral leishmaniasis dünyada oldukça yaygın görülen, *L. Infantum*'un neden olduğu, köpeklerin ana konakçı olarak rol oynadığı zoonotik paraziter bir hastalıktır. *Leishmania* spp. etkeni köpeklerde glomerulonefritis ve tubulointerstitiyel nefritis yaparak böbrek hasarına yol açmaktadır ve bu durum hastalığın mortalite oranını arttırmaktadır. Hastalığa karşı tedavide kullanılan allopurinol uygulamasının böbrek hasarı üzerine etkisinin düzeyi belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Kanin viseral leishmaniasisli 46 enfekte köpek ile 10 tane sağlıklı köpek olmak üzere toplamda 56 hayvan yer aldı. Enfekte gruptaki hayvanlar Grup-I (180gün), Sağlıklı allopurinol uygulanan hayvanlar Grup-II (120 gün) ve sağlıklı allopurinol uygulanmayan hayvanlarda Grup-III'ü oluşturdu. Tüm gruplarda 0. gün, 30. gün, 60. gün, 90. gün ve 120. günlerde kan örnekleri alınarak tam kan, tam biyokimya, serum SDMA, serum NGAL analizleri yapıldı ve renal doppler ultrason yardımıyla renal RI ve PI ölçümleri gerçekleştirildi. Aynı sürelerde bütün gruptaki hayvanların kan basıncı ölçüldü.

Bulgu: böbrek hasarını gösteren SDMA ve NGAL biyobelirteçleri kreatin ve üreye göre grup-1 hayvanlarında grup-2 ve grup-3 hayvanlarına göre anlamlı artış gösterdi. RI ve PI belirteçleri NGAL artışına paralel olarak artış gösterdi ve enfekte grupta sağlıklı gruplara göre daha yüksek seyretti.

Sonuç: Söz konusu ultrasonografik ölçümlerin Evre I hastalarında değerlendirilmiş olması hastalık aktivitesinin erken aşamasında dahi renal kan akımı ve bununla ilişkili vasküler değişimleri etkileyebildiği ve hastaların klinik takiplerinde değerlendirilmesi gereken parametreler arasında olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelime: Leishmaniasis, Renal hasar, Doppler Ultrasonografi, Rezistif indeks

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF ALLOPURINOL TREATMENT ON RESISTIVE INDEX, SDMA, NGAL BIOMARKERS IN DOGS NATURALLY INFECTED WITH CANINE VİSERAL LEISHMANIASIS

OZALP T. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Internal medicine Program, PhD thesis, Aydın, 2024.

Objective: Canine visceral leishmaniasis is a zoonotic parasitic disease caused by *Leishmania infantum*, which is widely prevalent worldwide and has dogs as its primary host. The *Leishmania spp.* pathogen leads to renal damage in dogs by causing glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis, which increases the mortality rate of the disease. This study aims to determine the effect of allopurinol treatment on kidney damage.

Materials and Methods: Our study comprised a total of 56 dogs, including 46 infected with canine visceral leishmaniasis and 10 healthy controls. The infected dogs were assigned to Group I (180 days), the healthy dogs treated with allopurinol to Group II (120 days), and the untreated healthy dogs to Group III. Blood samples were collected from all groups on days 0, 30, 60, 90, and 120 for complete blood count, comprehensive biochemistry, serum SDMA, and serum NGAL analyses. Renal resistive index (RI) and pulsatility index (PI) measurements were performed using renal Doppler ultrasound. Additionally, blood pressure was measured for all dogs at the same time points.

Results: The biomarkers SDMA and NGAL, indicative of kidney damage, showed a significant increase in Group I animals compared to Groups II and III when correlated with creatinine and urea levels. The RI and PI indices increased in parallel with the rise in NGAL levels and were found to be higher in the infected group compared to the healthy groups.

Conclusion: The assessment of the aforementioned ultrasonographic measurements in Stage I patients indicates that renal blood flow and associated vascular changes can be affected even in the early stages of disease activity. These parameters should be considered in the clinical follow-up of patients.

Keywords: Leishmaniasis, Renal damage, Doppler Ultrasonography, Resistive Index

1. GİRİŞ

Kanin viseral leishmaniazis ülkemizde ve özellikle ege bölgesindeki köpeklerde oldukça yaygın görülen progresif bir hastalıktır. Hastalığa yol açan etken *Leishmania infantum* (L. *Infantum*) olup hastalığın bulaşmasında sivri sinekler vektör olarak görev yapmaktadır ve enfekte köpeklerde inkubasyon süresi oldukça uzundur. Vektörlerden promastigot formu alan köpeklerde amastigot form gelişmesiyle birlikte birçok sistemik bulgu görülmektedir. Hastalık özellikle generalize lenfadenopati, trombositopeni, generalize alopesi, göz ve kulak uçlarında dermatit, kronik zayıflık, keratokonjunktivitis gibi birçok sistemik bulgulara yol açmaktadır. Kanin viseral leishmaniazis (KVL) birçok organlarda hasar oluşturmaktadır ve özellikle böbreklerde yaygın hasar oluşturmaktadır. Uluslararası Böbrekle İlişkili Topluluk (IRIS), böbrek hasarlarını serum kreatine düzeyine göre 4 evreye ayırmaktadır. Kanin viseral leishmaniazisli hastalarda bu sınıflandırma baz alınarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır. Böbrek hasarlarında biyobelirteç olarak Simetil Dimetil Arjinin (SDMA), serum üre ve kreatin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Sistatin C ve idrarda protein/kreatin gibi birçok biyobelirteçler kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda ise Doppler ultrasonografi ile belirlenen Rezistif indeks (Rİ) değerinin hesaplanmasıyla hipertansiyon ve böbrek hasarının erken aşamada tespit edilebileceği belirtilmektedir. Resesif indeks böbrek arterlerindeki kan akımının damar çeperine yaptığı direncin ölçülmesiyle belirlenen bir değer olup böbrek hasarının tespiti ve tedavinin prognozu hakkında bilgi sağlanmasına fayda sağlamaktadır. Böbrek hasarları derecesine göre belirli sistemik etkiler oluşturmakta olup özellikle ilerleyen hasarlarda sistemik hipertansiyona neden olmaktadır. Sistemik hipertansiyon böbrek hasarının daha da ilerlemesine katkı sağlamasının yanısıra kalp, beyin, göz gibi birçok sistemde fonksiyon bozukluğuna ve ilerleyen durumlarda hastanın ölümüne yol açmaktadır. Sistemik hipertansiyonun erken evrede belirlenmesi ve gereken müdahalenin yapılması progresif sürecin kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır. Kanin leishmaniazis tedavisinde yaygın olarak kullanılan allopurinol hastalığın ilerlemesini durdurmaktadır ve bununla ilişkili olarak böbrek hasarının kontrolü sağlanabilmektedir.

Bu tez çalışması ile KVL hastalarında resesif indeks ve diğer belirteçler belirlenerek böbrek hasarının hangi düzeyde tespit edilebileceği ve hastalara uygulanan allopurinol'ün

böbrek hasarına bağlı gelişen sistemik hipertansiyon, resesif indeks, NGAL, SDMA gibi biyobelirteçler üzerinde oluşturduğu etkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanin Visceral Leishmaniasis

Leishmania spp., memelilerde leishmaniasis hastalığını oluşturan, kum sineklerinin ısırıklarıyla bulaşan ve zoonotik önemi olan parazitik türlerin cinslerini oluşturmaktadır. İnsanlarda ve köpeklerde *Leishmania* spp. mukozal, kutanöz ve visceral leishmaniasise yol açan birçok tür bulunmaktadır (Baneth ve diğerleri, 2022; Jambulingam ve diğerleri, 2017). Kanin visceral leishmaniasis (KVL), anarezervuarı köpekler olan ve *L.infantum*'un neden olduğu multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Alvar ve diğerleri, 2004). Bu parazit, en yaygın *Leishmania* türü olup Akdeniz havzasında, Güney Amerika'da ve Orta ve Güneybatı Asya'da oldukça yaygın olarak görülmektedir.

Leishmania infantum'un yaşam döngüsü vektör ve konakçı arasında geçen döngüyü ifade etmektedir. *Leishmania infantum* parazite vektörlük eden kum sinekleri *Phlebotomus* (Avrupa, Afrika ve Asya) ve *Lutzomyia* (Amerika kıtası) cinslerine aittir. Köpekler *L. infantum*'un ana rezervuar konakçıları olmasına rağmen kedilerde, tavşanlarda, kemirgenlerde, vahşi hayvanlar olan kurt, çakal, tilki ve genetlerde de hastalık etkeninin varlığı bildirilmektedir (Carrillo ve diğerleri, 2013; Díaz-Sáez ve diğerleri, 2014; Martín-Sánchez ve diğerleri, 2007; Quinnell ve Courtenay, 2009). Epidemiyolojik olarak Güney Avrupa ülkelerinde KVL seroprevalansı yüksek seviyelerde seyretmekte olup enfekte hayvanların erken tespiti, hastalığın yayılmasını kontrol etmede kritik rol oynamaktadır. KVL ıspanyada yaygın olarak görülmektedir ve yapılan çalışmalarda prevalansının %23,7 olarak hesaplandığı bildirilmektedir (Martín-Sánchez ve diğerleri, 2020; Morales-Yuste ve diğerleri, 2012). Orta akdeniz bölgesinin diğer ülkelerinden olan italya'da bu oran %14 tespit edilirken fransa'da %12, Portekiz'de %6,31 oranında, akdeniz bölgesinde ise genel olarak %8,1 ile %28 arasında değişmektedir (Cortes ve diğerleri, 2012; Gramiccia ve diğerleri, 2013; Lachaud ve diğerleri, 2013; Marty ve diğerleri, 2007). KVL, hem *L. infantum* hem de *L. tropica*'nın bulunduğu Yunanistan'da endemik olarak seyretmektedir ve yapılan çalışmada ortalama köpek seropozitifliği %22,1 oranında olduğu, 54 tane ilinin 43'ünde enfekte hayvanların tespit edildiği bildirilmektedir. Balkan ülkelerinde ise Arnavutluk'ta toplam seroprevalans %3,2 olduğu,

Bosna Hersek'te seroprevalans %16,7, Kosova'da %18 seroprevalans, Hırvatistan'da %1,38, Karadağ'da seroprevalansı >%5, Kuzey Makedonya ve Sırbistan'da Seroprevalansların %1.8–10.6 arasında, Slovenya'da ise seroprevalansın %1,8 olduğu bildirilmektedir (Kotnik ve diğerleri, 2021; Martín-Sánchez ve diğerleri, 2020; Montoya-Alonso ve diğerleri, 2020; Morillas ve diğerleri, 1996; Morales-Yuste ve diğerleri, 2012; Vaselek, 2021). Türkiye'de ege bölgesinde yapılan bir çalışmada ise, KVL yönünden taranan 191 köpeğin 21'inde (%10,99) KVL'nin pozitif olduğu, bu vakalar içinde en yüksek oran Aydın'da görüldüğü (%21,95), bunun yanında İzmir'de en düşük (%7,4), Manisa'da ise %9,52 oranında belirlendiği bildirilmiştir (Bakirci ve diğerleri, 2016).

Dişi kum sinekleri memeli kanından amastigot formda olan etkenleri alarak sindirim sisteminde promastigot forma dönüştürüp daha sonra kan ihtiyacını giderdiği memeliye promastigot formda nakletmektedir ve memeli vücuduna alınan promastigot form memeli makrofajları tarafından amastigot forma dönüştürülmektedir. Monosister fagosit sisteminde yer alan amastigot formdaki parazitler makrofajların parazit yükünden dolayı patlaması ile serbest kalarak özellikle kan, karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi hem de köpek leishmaniasis'inde şekillenen Th1 (hücrel yanıt) ve Th2 (hümmoral yanıt) sitokinlerinin hassas bir dengede birikmesine neden olan ve bir kez bozulduğunda hastalığın ortadan kaldırılmasına veya ilerlemesine yol açacak olan karma bir immün yanıt oluşmaktadır (Carrillo ve Moreno, 2009).

2.1.1. Klinik Bulgular

Leishmania infantum ile enfekte olmuş makrofajlar parazitin bulunduğu dokulara göç ederek çoğu semptomatolojiye yol açan granümatöz inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaktadır. Enfekte birçok köpekte zayıf vücut kondisyonu, kaşeksi, anoreksi gibi bulgularla birlikte deride ise alopesi, kutanöz lezyonlar (nodüler, ülseratif ve püstüler) ve ekfoliyatif dermatit gibi birçok lezyonlar görülmektedir. Bununla birlikte eritematöz bulgular, mukozalarda solgunluk, onikogrikoz veya tırnak büyümesi yaygın olarak görülmektedir ve bu durum parazit yokluğunda likenoid ve arayüz mononükleer dermatit ile ilişkili ortaya çıkabilmektedir (Koutinas ve Koutinas, 2014). Enfekte köpeklerde Blefarit, üveit ve konjonktivit gibi oküler lezyonlar oldukça yaygın olup adenopatiye bağlı olarak lenf düğümlerinde hipertrofi sonucunda lenfadenopati sıklıkla görülmektedir ve bu lenf

düğümlemlerindeki büyüme dokudaki parazitin yükü veya hayvanın klinik durumu ile ilişkili değildir (Corpas-López ve diğerleri, 2016; Koutinas ve Koutinas, 2014).

Kanin visceral leishmaniasis’li köpeklerde böbrek tutulumu yaygın olarak görülmekte olup immün komplekslerin glomerullerde birikmesi sonucu glomerulonefrit oluşarak ilerleyen aşamalarda böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Böbrek hasarı enfeksiyonun başlangıç aşamasında başlamasına rağmen klinik olarak sadece proteinüri ve yüksek kan kreatinin seviyeleri ile ileri aşamalarda ortaya çıkmaktadır ve KVL’li hastalarda ana ölüm nedeni böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2009). Kanin Visceral Leishmaniasis’li köpeklerde genellikle hastalığa bağlı olarak görülen koagülasyon bozuklukları nedeniyle burun kanaması, hematüri ve hemorajik ishal gibi semptomlar gösterebilmektedir (Koutinas ve Koutinas, 2014). Hastalığın diğer klinik durumu arasında splenomegali olmakta olup amastigotların dalağa göç etmesi, makrofaj infiltrasyonu ve organdaki mikro değişikliklere bağlı olarak bu durum görülmektedir ve benzer durum karaciğerde de görülebilmektedir ve ilerleyen aşamalarda hepatite neden olmaktadır (Rallis ve diğerleri, 2005). Kanin Visceral Leishmaniasis’de dalak, deri ve kemik iliği ile birlikte enfeksiyon sırasında en çok etkilenen organlardan biridir ve yüksek parazit yükünü yoğunlaştıran dalakta kırmızı pulpanın hipertrofisi ve hiperplazisi ile mononükleer ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu dahil olmak üzere önemli morfolojik değişiklikler görülmektedir. Dalağın beyaz bölgesinde hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle lenfositler tarafından makrofaj replasmanı sunarak parazite karşı immün yanıt oluşturmaktadır ve hücre aktivasyonunu başlatmaktadır (Dos Santos ve diğerleri, 2011; Fontes ve diğerleri, 2021; Maia ve Compiho, 2012; Reis ve diğerleri, 2009). *L. infantum*’a karşı immün yanıtta doğal immün sensörlerin rolü bulunmuştur: TLR-5 ve TLR-9, KVL sırasında dalak doğal immünitesinde rol oynamaktadır (Grano ve diğerleri, 2018). KVL’li hastalarda pankreas ile ilişkili klinik form görülebilmektedir ve bununla birlikte organda parazit yükü düşük düzeydedir (Kost ve diğerleri, 2021). Yapılan bir çalışmada *L. infantum*’un köpeklerde kronik pankreatitin etiyolojik ajanlarından biri olduğunu göstererek zayıf vücut durumu ve kaşeksiye eşlik eden pankreas, dalak ve/veya kemik iliği enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğu ve bu durumun KVL’in ilerleyen aşamalarında görüldüğü bildirilmektedir (Kost ve diğerleri, 2021).

Leishmania infantum birçok köpeğin doku ve organlarına göç ederek hastalığın klinik formunu oluşturmaktadır (Baneth ve Aroch, 2008). Parazit özellikle kemik iliğine yoğun göç sağlayarak hastalığın şiddetinin artmasına neden olur. Erken hastalık evrelerinde hematopoez normal olmasına rağmen, kemik iliği parazitleşmesi hücre üretiminde değişikliklere neden

olarak pansitopeni, rejeneratif olmayan anemi, histiyositik hiperplazi, eritrositik hipoplaziye yol açarak medüller aplaziye neden olmaktadır ve tüm bu değişiklikler, dalak hasarı ile bağlantılı olarak hemoliz değişiklikleri, kötüleşen hematolojik ve pıhtılaşma bozukluklarına yol açmaktadır (Foglia ve diğerleri, 2006).

Deri, KVL'in yaşam döngüsünde önemli bir paya sahip olmakta olup burada parazitlerin varlığı vektöre bulaşma için gereklidir. Deride bulunan parazit yükünün hastaların enfeksiyon yüküyle paralellik gösterdiği ve vektörün enfektif gücüyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Courtenay ve diğerleri, 2014). Deri parazit yükünün fazla olduğu köpekler diğerlerine göre daha güçlü bulaşıcılık etkinliği göstererek hastalığın vektörle hızlı yayılmasına neden olmaktadır (Scorza ve diğerleri, 2021). Karaciğer, *L. Infantum* parazitin hedef organlarından birisi olup parazit karaciğerde makrofajlar veya Kupffer hücrelerine yerleşerek etki göstermektedir. Parazit karaciğerde granülomların oluşumu ve olgunlaşması gibi inflamatuvar değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte karaciğer patojenlerin ve antijenlerin dolaşımdan uzaklaştırılması amacıyla hepatositlerin KVL enfeksiyonlarında inflamatuvar süreçleri yönettiği bildirilmektedir (Kaye ve Beattie, 2016; Lima ve diğerleri, 2019; Rodrigues ve diğerleri, 2019).

2.1.2. Teşhis

Hastalığın teşhisi kesin olarak laboratuvar analizleriyle belirlenmekte olup klinik olarak şüpheli bulgu gösteren köpekler hastalığın doğrulanması amacıyla parazitolojik, serolojik ve moleküler analiz yöntemlerine başvurulmaktadır. Parazitolojik yöntemler arasında mikroskopik inceleme ve kültür yer alırken kemik iliği veya lenf düğümünden alınan aspirat örnekleri lam üzerine yayma yapılarak amastigotların mikroskopik olarak gözlemlenmesiyle teşhis konulmaktadır. Söz konusu testin duyarlılığının kemik iliği ve lenf nodülü aspiratları için sırasıyla %52-85 ile %52-58 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (Boelaert ve diğerleri, 2007). İnce iğne aspirasyonundan sonra dil, testis, ağız veya burun kitleleri gibi atipik yerleşimli nodüler kitlelerde amastigot varlığını tespit eden çalışmalar bildirilmektedir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Histopatolojik (hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitler) ve immünohistokimyasal yaklaşımlar önemli ölçüde uzmanlık ve eğitim gerektirmesi, artefaktların yanlışlıkla amastigot olarak görülmesi, sitoloji ile karşılaştırıldığında, histolojik yöntemlerin daha zahmetli ve zaman alıcı, amastigotların tanımlanmasının daha zor olması

dezavantaj olarak görülmektedir (Maia ve Campino, 2008). Bununla birlikte histoloji, lezyonların sito-mimari modeli hakkında ek bilgi sağlama avantajına sahiptir ve parazitin tipik lezyonlarla ilişkili olduğu köpekler ile enfeksiyonun hastalıkla ilişkili görünmediği köpekler arasında ayırım yapılmasına olanak tanımaktadır (Paltrinieri ve diğerleri, 2016).

In vitro kültür yönteminin 1 aydan fazla süre gerektirmesi nedeniyle pek kullanılmamakta olup son yüzyılda, *Leishmania* suşlarını tanımlamak için izoenzim elektroforez yönteminin kullanılması önem arz etmiştir (Fisa ve diğerleri, 1999; Jiménez ve diğerleri, 1995; Martin Sanchez ve diğerleri, 1994; Martin Sanchez ve diğerleri, 2004). Ayrıca, parazit suşları arasında büyüme hızında ve dokulardaki parazit yükünde geniş bir değişkenlik bulunmaktadır. Popliteal lenf nodu, kültür için en erişilebilir biyolojik materyal olup, semptomatik köpeklerde ve antikor titresi ≥ 80 olan köpeklerde %64–100 oranında pozitif sonuç vermektedir (Martin Sanchez ve diğerleri, 1994; Martin Sanchez ve diğerleri, 1999; Sánchez ve diğerleri, 1996). İzolasyon için, sıvı ortam kullanmak yerine sıvı faz olarak RPMI-1640 ile tamamlanabilen NNN (Novy-McNeal-Nicolle) veya EMTM (Evans' modifiye Tobie's ortamı) gibi bifazik kanlı agar besiyeri kullanılması önerilmektedir (Corpas-López ve diğerleri, 2016; Martin Sanchez ve diğerleri, 1994). Moleküler tanı hastalığın teşhis edilmesinde önemli rol oynamakta olup Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) şu anda KVL'nin teşhisi ve *Leishmania* türlerinin tanımlanması için hassas teşhis yöntemi olarak kullanılmaktadır. Birçok PCR yöntemi kullanılmakta olup duyarlılık ve özgüllük, PCR varyantına (geleneksel PCR, yuvalanmış PCR, PCR-ELISA ve gerçek zamanlı PCR) ve hedef DNA dizisine (kinetoplast DNA minicircles veya küçük alt birim ribozomal RNA genleri gibi yüksek oranda tekrarlanan diziler) göre değişiklik göstermektedir. PCR'nin avantajlarından bir diğeri de FFPE biyopsileri, kan, konjonktival ve oral sürüntüler, saç ve diğer invaziv olmayan numuneler dahil olmak üzere analiz edilebilecek numunelerin çeşitliliğiyle alakalıdır (Belinchón-Lorenzo ve diğerleri, 2013; Corpas-López ve diğerleri 2016; Lombardo ve diğerleri, 2012; Merino-Espinosa ve diğerleri, 2018). En yüksek ortalama parazit yükü kemik iliğinde bulunmaktadır ve bunu lenf düğümü izlemektedir (Corpas-López ve diğerleri 2016). İleri evre leishmaniasis'li köpeklerde bile parazitemi genellikle düşüktür (Di Pietro ve diğerleri, 2020). Kinetoplast DNA (kDNA) tabanlı yöntemlerle belirlenen pozitifliklerin daha yüksek olduğu, kDNA mini çemberinin 120 baz çiftli korunmuş bir parçasının amplifikasyonuna dayanan gerçek zamanlı bir teşhis yöntemi olduğu bildirilmektedir (Francino ve diğerleri, 2006). Tespit sınırı olarak PCR reaksiyonunda 0.001 parazitin ve parazitemi tespiti için ise *Leishmania* türleri arasında ayırım olmaksızın 1 ila 107 parazit/mL'den daha az olduğu belirlendi (Francino ve diğerleri, 2006). *Leishmania Infantum* tespitinde kullanılan kDNA mini

emberinin değişken bölgesine ait bir fragmanın amplifikasyonuna dayalı bir PCR-ELISA, bu türün tespiti için spesifiktir (Martin-Sanchez ve diğerleri, 2001). Söz konusu PCR testi, kullanılan diğer tekniklerden (IFAT, parazit kültürleri ve lekeli örneklerin optik mikroskopisi) daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve 1 fg genomik DNA ve geniş bir köpek parazitemi yelpazesinin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Kan rneklerinden DNA ve lenf nodu materyalinden DNA kullanılarak PCR-ELISA ile elde edilen sonuçlar arasında %100 ve aynı köpeklerden alınan kan ve kemik iliği örneklerinden elde edilenler arasında %88 uyum olduğu bildirilmektedir (Martin-Sanchez ve diğerleri, 2001). Kantitatif PCR, KVL'nin teşhisi için çok faydalı olmakla birlikte farklı numunelerde tedavi sırasında ve sonrasında parazit yükünün izlenmesini kolaylaştırarak tedaviden sonra vücutta kalan parazitlerle ilişkili nkslerin tahmin edilmesine olanak sağlamaktadır (Corpas-Lpez ve diğerleri, 2018; Manna ve diğerleri, 2008).

Kanin Viseral Leishmaniasis'deki spesifik hümoral yanıt, hastalıkla ilişkili olarak oldukça yoğun olup yüksek seviyelerdeki spesifik immünoglobulinler serolojik tanıya olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, tek başına anti-Leishmania antikorlarının varlığı, bağışıklık ile gerçek bulaşıcılık arasında ayırım yapılamaması nedeniyle kesin bir hastalık teşhisi koyma yöntemi değildir. Bu nedenle, KVL tanısını doğrulamak için IFAT'ın diğer immünolojik olmayan testlerle birleştirilmesi, birden fazla serolojik test yapılması veya tekrarlanan immünolojik testlerle izlemeye devam edilmesi önerilmektedir (Maia ve Campino, 2008; Morales-Yuste ve 2012; Scalone ve diğerleri, 2002). Epidemiyoloji araştırmalarının yanı sıra bireysel tanı için çeşitli antijenler ve farklı eşik titreleri ile çeşitli serolojik testler kullanılmıştır. Bunların arasında, IFAT antijen olarak tüm vücut parazitlerini kullanır ve serolojik tanının "altın standardı" olarak kabul edilir ve veterinerlik alanındaki klinik vakaların rutin teşhisinde ve epidemiyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılır.

Enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA), laboratuvar teşhisi veya saha uygulamaları için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Antijen olarak parazitte çözünen ekstraktların kullanımı bunların özgüllüğünü sınırlar (Maia ve Campino, 2008). Buna rağmen, sonikasyona tabi tutulmuş tam promastigotları kullanan ELISA tekniği, seroprevalans çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Velez ve diğerleri, 2019). İranda yapılan çalışmada IgM ve IgG'nin ELISA ile tespit edilmesinde sensivitenin sırasıyla %83,6 ve 84,7 ve spesifitesi ise sırasıyla %62,7 ve %54,6 olduğu gösterilmiştir (Sarkari ve diğerleri, 2014).

2.1.3. Sağaltım

Kanin visceral leishmaniasis hastalarında sağaltımın temel amaçları arasında klinik belirtileri ve değişiklikleri kontrol etmek, köpeğin hücre bağışıklığını iyileştirmek, parazit yükünü azaltmak, nüksleri önlemek ve vektörlerle bulaşma oranını azaltmak gibi önleyici faktörler yer almaktadır (Noli ve Saridomichelakis, 2014). Kanin Visceral Leishmaniasis'de köklü olarak parazitin vücuttan elimine edilmesi oldukça güç olmasından dolayı parazitin yükü kemoterapi aracılığı ile asemptomatik seviyelere düşürülebilmektedir (Baneth ve Shaw, 2002). Kanin visceral leishmaniasis enfeksiyonlarının sağaltımıyla ilişkili olarak Leishvet ve Kanin Leishmaniasis alışma grupları tarafından farklı tedavi kılavuzları bildirilmiştir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Genel olarak KVL' nin sağaltımında kullanılan ilaçlar arasında meglumin antimoniat, miltefosin ve aminosidin yer almakta antimon sağaltımıyla birlikte allopurinol uygulamasının hastalığın nüks etmesine engel olduğu bildirilmektedir (Paşa ve diğerleri, 2005; Solano-Gallego ve diğerleri, 2009). Leishmaniasis'te tedavi evrelere göre yapılmakta olup yapılan bir çalışmada hastalık evre I (asemptomatik ile hafif hastalık), evre II (orta hastalık), evre III (kronik böbrek hastalığı ile ilişkili şiddetli hastalık) ve evre IV (şiddetli nefrotik sendrom içeren ciddi hastalık) olmak üzere 4 evreye ayrılmıştır (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Evre I köpekler tedavi edilmeden bırakılabilir veya tek başına allopurinol ile tedavi edilebilirken, evre II ve III köpeklerin allopurinole ek olarak antimoniyaller/miltefosin ilaçların kombinasyonu ile tedavi edilmesi önerilirken Evre IV köpekler, böbrek hasarının daha fazla ilerlemesini önlemek için tek başına allopurinol ile tedavi edilmeli ve bunun yanında tedaviye ek olarak kronik böbrek hastalığının yönetimi de eklenmelidir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Allopurinol, ksantin oksidazı bloke eden ve pürin metabolizmasını bozan bir hipoksantin analogudur. Genellikle iyi tolere edilir ve en belirgin yan etkisi de ürolitiazistir (Torres ve diğerleri, 2011). Kanin Visceral Leishmaniasis etkin bir tedavi elde etmek için başlangıçta 30-45 gün süreyle antimonat türevi ilaçlar ve bunun yanında 180 gün süreyle allopurinol kombinasyonunun uygun olduğu belirtilmektedir (Manna ve diğerleri, 2015; Olías-Molero ve diğerleri, 2021; Solano-Gallego ve diğerleri, 2009). Pentavalan antimon bileşiği olan meglümin antimonat parasitidal etki göstererek KVL'li köpeklerde parazit yükünü azaltıp makrofajların fagositoz aktivitesini arttırmaktadır (Olías-Molero ve diğerleri, 2021; Valladares ve diğerleri, 1998). Kanin visceral leishmaniasis tedavisinde kullanılan bu ilaçların yan etki olarak nefrotoksisite, kutanöz apse ve sellulitise yol açabileceği bildirilmektedir (González ve diğerleri, 2019). Adenozin nükleotid purin analogu olan allopurinol ise parazitin RNA sentezini

bloke ederek parazit yükünün azalmasına neden olmaktadır. Allopurinol KVL tedavisinde kullanımı idrarda ksantin düzeyini arttırarak taş oluşumuna neden olabilmesi, köpeklerde direnç gelişebilmesi ve enfeksiyonun nüks edebilmesi gibi nedenlerden dolayı sınırlanmaktadır (Cavaliero ve diğerleri, 1999; Nelson ve diğerleri, 1988; Solano-Gallego ve diğerleri, 2009; Torres ve diğerleri, 2011; Yasur-Landau ve diğerleri, 2016). Tedavide yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olan miltefosin Dünya Sağlık Örgütü tarafından beşerî hekimlikte hastalığın tedavisinde önerilen ilaçlar (amfoterisin B hariç) arasında yer almaktadır (Van Griensven ve diğerleri, 2024). Fosfolipid yapıda olan miltefosin parazitin replikasyonunu baskılamakta olup tek başına kullanıldığında lenf nodüllerinden parazitin uzaklaştırılmasında yetersiz kaldığı bununla birlikte gastrointestinal sistem hasarı ve teratojenite gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmektedir (Manna ve diğerleri, 2015; Mateo ve diğerleri, 2009; Miró ve diğerleri, 2009) olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte yapılan araştırmada miltefosin ve amfoterisin B'ye karşı direnç geliştiği de bildirilmiştir (Gonçalves ve diğerleri, 2021).

Klinik olarak sağlıklı görülen fakat subklinik enfekte olan köpeklerde ilaçlara karşı direnç gelişebilme riskinden dolayı tedaviden ziyade hastanın klinik durumunun monitorize edilerek izlenmesi ve serolojik testlerle takibinin yapılması önerilmektedir (Maroli ve diğerleri, 2010; Solano-Gallego ve diğerleri, 2011; Solano-Gallego ve diğerleri, 2017). Enfekte hayvanlar moniterize edilerek takip edilirken sağaltım uygulaması yapılan hayvanlarda tedavi başarısının belirlenmesi için klinik bulgulardaki değişimlerin değerlendirilmesi ve hastalık süreciyle alakalı biyokimyasal belirteçlerin takip edilmesi önerilmektedir (Dias ve diğerleri, 2020; Maia ve Campino, 2018; Martinez-Subiela ve diğerleri, 2011; Paltrinieri ve diğerleri, 2016).

2.1.4. Koruma ve Kontrol

Korumada primer olarak hastalığın bulaşmasında rol oynayan kum sinekleriyle mücadele etmek önem arz etmektedir (Apostolopoulos ve diğerleri, 2018). Akdeniz Avrupa'sında yaygın olarak kullanılan repellent (deltametrin, flumetrin, fipronil veya permetrin) içerikli damla veya tasmaların ikinci basamak olan aşılardan daha etkili olduğu bildirilmektedir (Baxarias ve diğerleri, 2022). Deltametrin ve permetrin *Phlebotomus perniciosus*'a karşı etkili olduğu buna karşın bu ajanların leishmaniasis vektörleri üzerine etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (de Almeida Rocha ve diğerleri, 2021; Molina ve Jiménez, 2022). Yunanistan'da yapılan çalışmada sprey tarzında uygulanan deltametrinin *P. perfiliewi*'ye

karşı etkili olduğu belirlenirken (Chaskopoulou ve diğerleri, 2018) Piretroidlere uzun süreli aşırı maruz kalma, *P. papatasi* ve *P. tobbi*'de direnç gelişimine neden olabilmektedir (Karakus ve diğerleri, 2017). Leishmaniasis ile ilişkili mevcut aşılar enfeksiyöz ajana karşı koruyuculuğu sınırlı olmakla birlikte insektisit/repellent ve aşı kombinasyonu korumada en önemli metot olarak değerlendirilmektedir (Montaya ve diğerleri, 2021). Diğer koruma yöntemleri arasında ise konakçı-vektör arasındaki ilişkiyi keserek vektörlerin yoğun olduğu yerde konakçının kalma süresini azaltmak önem arz etmektedir (Dantas-Torres ve diğerleri, 2020). Leishmaniasis hastalığının mücadelesinde rol oynayan bir diğer faktör olan immün sistem güçlendirme metodu ile hastalığın ilerlemesini durdurma ve konakçada parazit yükünün azaltılması gibi faydalar sağladığı bildirilmektedir (Gradoni, 2015). Th1 veya hücresel immünitinin indüklenmesi hastalığın progresyonunu azaltırken Th2 veya humoral yanıt hastalığın ilerlemesi veya ölümle ilişkilendirilmektedir (Apostolopoulos ve diğerleri, 2018). Kanin Viseral Leishmaniasis'in seyri köpeklerin bağışıklık yanıtı, enfekte ve aşılanmış köpeklerde karmaşık ve çok faktörlüdür. Bu değişkenlik genellikle köpeklerin beslenme ve immünolojik durumuna, köpek yaşına ve ırkına ve parazit türüne bağlı olduğu bildirilmektedir (Moreno ve diğerleri, 2019). Leishmaniasis ile ilişkili olarak 4 aşı ticarileştirilmiş olup (Leish June® 2004, Fort Dodge Wyeth, şimdi Zoetis, Sao Paulo, Brezilya; Leish-Tec®, 2007, Heritage Caliper Saúde Animal, şimdi Ceva, Paulinia, Brezilya; CaniLeish®, 2011, Virbac, Carros, Fransa; Letifend®, 2016, Laboratorios LETI, S.L.U., Barselona, İspanya) bunlardan sadece ikisi (CaniLeish® ve LetiFend®) Avrupa'da ruhsatlandırılmıştır.

2.2. Kanin Viseral Leishmaniasis Enfeksiyonlarında Organ Tutulumları

Kanin Viseral Leishmaniasis (KVL) birçok klinik durumun immün aracılı mekanizmalardan kaynaklanan çok çeşitli klinik belirtiler ve klinikopatolojik değişiklikler ile karakterize bir hastalıktır. Bu immün kompleksler spesifik organlarda birikir ve hasar oluştururlar. İmmün komplekslerin böbrekte birikmesi ile glomerulonefritisi oluşumu ve bunun sonucunda şiddetli proteinüriye bağlı ölümler görülebilmekte olup ayrıca vaskülitis, üveitis, poliartritis, menengitis gibi birçok patolojik durumlara yol açabilmektedir (Brachelente ve diğerleri, 2005; Costa ve diğerleri, 2003; Chamizo ve diğerleri, 2005; Nydegger, 2007; Ordeix ve diğerleri, 2005; Poli ve diğerleri, 1991). Enfekte köpeklerde belirli organlarda gelişen humoral immün yanıt ve sonucunda biriken immün kompleksler hastalığın geniş klinik bulgu gelişmesini gösteren patogenezi açıklamaktadır (Koutinas ve Koutinas, 2014; Verroust,

1980). Konakçının bireysel bağışıklık sistemi enfeksiyonun başarılı bir şekilde kontrol edilip edilmeyeceğini veya immün kompleks birikimi nedeniyle köpeklerin klinik belirtiler geliştirip geliştirmeyeceğini belirlemektedir. İmmün kompleksler, sadece leishmaniasis'te değil, aynı zamanda diğer birçok enfeksiyöz hastalıklarda da önemli bir rol oynamaktadır (Rossi ve Fasel, 2018; Senbagavalli ve diğerleri, 2012). Viral, bakteriyel, protozoal ve helmintik ajanların neden olduğu çeşitli patolojik durumları olan hastaların serumunda bunların varlığı bildirilmiştir. İmmün kompleks aracılı patolojiler, lokal birikim olsun veya olmasın kompleman aktivasyonu yoluyla farklı doku ve organlarda hasara neden olabilir, ayrıca lenfositlerin ve fagositlerin yüzey reseptörlerine bağlanma yoluyla Th1 ve Th2 yanıtları modüle edebilmektedir (AL-Fakhar, 2017). İmmün komplekslerin bazal membrana nüfuz etme konusunda sınırlı bir yeteneğe sahip olduğu, bununla birlikte, leishmaniasis'te yoğun parazitik yıkım antijenleri serbest kalmasına neden olarak dolaşımda membranlara kolayca nüfus eden immünkomplekslerin oluşumunu tetikleyerek subepitelyal birikintileri arttırmaktadırlar (De Brito ve diğerleri, 1975; Soares ve diğerleri, 2009). Kanin viseral leishmaniasis'e ek olarak, *Ehrlichia canis* ve *Dirofilaria immitis* enfeksiyonları gibi köpeklerin diğer vektör kaynaklı hastalıklarının patogeneğinde immün komplekslerin önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (Harrus ve diğerleri, 2001; Matsumura ve diğerleri, 1986).

Leishmania parazitlerinin neden olduğu enfeksiyonda immün komplekslerin rolü, hayvan modellerinde ve ayrıca insanlarda incelenmiştir (Elshafie ve diğerleri, 2007; Miles ve diğerleri, 2005; Requena ve diğerleri, 2000). Viseral Leishmaniasis'li insan hastalarından alınan serumların %30'unda immün komplekslerin yer aldığı. Bununla birlikte kutanöz leishmaniasisli hastaların serumlarında da saptanmış ve klinik olarak tedavi edilen deneklerin serumlarında immün komplekslerin devam ettiği bildirilmektedir (Al-Fakhar ve diğerleri, 2020). Leishmania ile enfekte köpeklerde immün kompleksler tespit edilmiş olup glomeruler kapıllarında immün komplekslerin birikimine bağlı olarak glomeruler hasarın geliştiği ve buna bağlı nefritin olduğu bildirilmektedir (dos Santos ve diğerleri, 2013; Nieto ve diğerleri, 1992; Poli ve diğerleri, 1991).

2.2.1. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Kalp Hasarı

Leishmaniasis'in kalp ile ilişkili tutulumlarına yönelik bilgiler sınırlı olup çoğunlukla miyokardiyal ve/veya perikardiyal komplikasyonlar ile ilişkili olgu bildirimleri yer almaktadır

(Nunes ve diğeri, 2017). Leishmaniasis hastalıklarında kalp tutulumundan şüphelenmek zor olmakla birlikte bazı hastalarda hastalığın tedavisine bağlı olarak kardiyak bozukluk görülebilmektedir (Nunes ve diğeri, 2017). Kardiyak tutulumun spesifik fizyopatolojisi insanlarda tanımlanmamış fakat 8 köpekde, miyokardın geniş alanlarının mononükleer immün hücrelerin yer aldığı inflamatuvar reaksiyonun varlığını tanımlayan bir patofizyolojik bildiriler yer almaktadır (Martínez-Hernández ve diğeri, 2017; Nunes ve diğeri, 2017). Bu çalışmada, inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak kalp kasının atrofisine, dejenerasyonuna ve kardiyomiyosit kaybına yol açtığı bildirilmektedir (Martínez-Hernández ve diğeri, 2017). Yine yapılan çalışmalarda *Leishmania* spp. ile enfekte olan hem köpeklerin hem de insanların histolojik incelenmesinde ödem, inflamatuvar infiltrasyon, fokal nekroz ve Anitschkow miyosit proliferasyonu ile karakterize olan miyokardit geliştirdiği bildirilmektedir (Alves ve diğeri, 2010; Baneth ve diğeri, 2006; LópezPeña ve diğeri, 2009; Torrent ve diğeri 2005). Anabilim Dalımızda yapılan bir tez çalışmasında, KVL'li köpeklerde kalp hasarını belirlemek için Kardiyak troponin-I (cTnI), N-terminus pro-B-type natriuretic peptide (Nt pro-BNP) ve D-dimer kapsayan kardiyak biyomarkırlar incelenmiş ve bu biyobelirteçlerin KVL'i hastalarda normal köpeklere göre daha yüksek seyrettiği ve KVL hastalarda kalp hasarının belirlenmesinde bu parametrelerin kullanılabileceği bildirilmektedir (Balıkcı ve Ural, 2018). Kanin viseral leishmaniasis ile enfekte 105 köpekte yapılan çalışmada kardiyak ritim bozukluklarını ve EKG dalga anormalliklerini araştırılmış ve muayenesi yapılan köpeklerin %14,3'de sinüs arresti, %4,8'inde sağ dal bloğu ve %4,8'inde atriyal prematüre atımlar tespit edilmiştir (Sousa ve diğeri, 2013). Ayrıca, aynı hastalığa sahip 30 köpeğin kalbi histolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde, *Leishmania* spp. hayvanların %66'sında lenfoplazmasitik miyokardit, miyonekroz ve interstisyel kollajen artışı tespit edildiği, bunun da muhtemelen miyokardiyal lezyonlara ve bunların sonuçlarının bu tür parazitlere ilişkili olduğu bildirilmektedir (Rosa ve diğeri, 2014). Yapılan çalışmada *Leishmania* spp. familyasına ait bir protozoa olan *Trypanosoma cruzi* ile enfekte olmuş köpeklerde bir akut miyokardit modelinde cTnI serum konsantrasyonu arasında ilişki olduğu, ayrıca cTnI seviyeleri ile miyokard hasarı arasındaki ilişki köpeğin kalbinin histopatolojik değerlendirmesinde görülmektedir (Ayvazoğlu ve diğeri, 2023; Barr ve diğeri, 2009).

2.2.2. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Kemik İliği

Kanin viseral leishmaniasis hastalığında neden olan *Leishmania infantum* kemik iliği ve lenfoid dokulara yerleşmektedir ve hastalığın araştırılmasında bu dokulardan alınan örnekler yoğun şekilde araştırılmaktadır (Camargo-Neves ve diğerleri, 2006). Hastalığa bağlı olarak enfekte köpeklerde vaskülit, üremi, karaciğer yetmezliği, dalak tarafından trombosit sekestrasyonu ve medüller aplaziye bağlı trombositopeni nedeniyle uzamış pıhtılaşma süreleri, burun kanaması, hematüri ve hemorajik diyatezi belirtileri görülebilmektedir (Feitosa ve diğerleri, 2000). Kemik iliğinde yoğun parazit bulunan köpeklerde başlangıçta eritropoez ve granülopoez normal olmakla birlikte hastalığın şiddetinin artmasına bağlı olarak fonksiyonel değişiklikler görülmektedir ve bunun sonucunda histiyositik hiperplazi, eritrositik hipoplazi ve ilerlemiş evrede aplazi görülmektedir (Genaro, 1993). Kemik iliğinin etkilenmesine bağlı olarak KVL'li köpeklerde anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi çeşitli hematolojik anormalliklerin görüldüğü bildirilmektedir (Baneth ve diğerleri, 2008).

2.2.3. Kanin Viseral Leishmaniasis ve Böbrek Hasarı

Kanin viseral leishmaniasis glomerülonefritisin en önemli nedenlerinden birisi olup idrarda protein atılımı ve böbrek yetmezliğine neden olmaktadır (Aresu ve diğerleri, 2013, dos Santos ve diğerleri, 2013, Koutinas ve Koutinas, 2014; Zatelli ve diğerleri, 2003). Böbrek yetmezliğine bağlı olarak renal azotemi KVL'li hastalarda görülebilmektedir ve bu durum mortalite oranında artışla seyretmektedir (Foglia Manzillo ve diğerleri, 2013, Ribeiro ve diğerleri, 2013; Slappendel ve Teske, 1997). Yapılan çalışmada KVL ile enfekte köpeklerin yaklaşık %50'sinde klinikopatolojik olarak tespit edilebilir bir böbrek hasarının olduğu bildirilmektedir (Cortadellas ve diğerleri, 2006; Font, 1999). Kanin viseral leishmaniasisli hastalarda böbrek yetmezliği glomerüler nefritis kaynaklı olup amiloid birikimi nadiren görülmektedir (Plevraki ve diğerleri, 2006; Giapitzoglou ve Saridomichelakis, 2020; Zatelli ve diğerleri, 2003). Başlangıçta asemptomatik böbrek tutulumu olan köpeklerde renal azotemi görülmezken orta veya şiddetli proteinüri görülebilmektedir. Hastalığın ilerleyen aşamasında tübülointerstisyel lezyonlar ve azotemi gelişmesiyle birlikte son dönemde renal yetersizlik başlamakta ve KVL'li köpeklerde mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (Cortadellas ve diğerleri, 2006; Font, 1999; Koutinas ve Koutinas, 2014). Proteinüri aynı

zamanda azotemili köpeklerde böbrek hastalığının ilerlemesinin önemli bir göstergesi olup klinik belirtilerin gelişmesine ve hatta ölüm riskine yol açmaktadır (Jacob ve diğerleri, 2005). Bu nedenle, daha erken tanı koymak ve mevcut böbrek hastalığının prognozunu iyileştirmek için, leishmaniasis'li tüm köpeklerde proteinüri ölçümü zorunlu olmalıdır (de Oliveira ve diğerleri, 2023).

2.3. Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi hem anatomik hem de dinamik fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlayarak küçük hayvan hekimliğinde önemli rol oynamaktadır. Doppler yöntemi ile bölgedeki kan akımı, yönü ve tipi belirlenebilmektedir. Doppler ultrasonografi yaparken görüntülenecek damarın normal görüntüsünün iyi bilinmesi gerekmektedir, çünkü bir Doppler sinyali belirli bir damara ve o damarın çevresindeki görüntülere spesifik olduğu bildirilmektedir (Spaulding, 1997; Taylor ve diğerleri, 1985). Ayrıca Doppler normal görüntünün iyi bilinmesiyle spektrumundaki patolojik değişikliklerin tanınması daha kolay gerçekleşmektedir. Abdominal bölgede yer alan majör damarlar doppler yöntemi ile görüntülenerek incelenebilmektedir. Bu damarlar arasında renal, hepatik, prostatik, fetal ve maternal arterlerin yanı sıra portal, splenik ve hepatik venler sağlıklı veya patolojik rahatsızlıkları olan köpeklerde görüntülenebilmektedir (Lamb, 1998; Lamb ve diğerleri, 1999; Morrow ve diğerleri, 1996; Nautrup, 1998; Nylan ve Fisher, 1990).

Doppler etkisi, 1842 yılında Johan Doppler tarafından keşfedilmiştir. Bu etki, ses dalgalarının yayıldığı ortamda bir verici veya alıcıdan çıkan seslerin yansıması izlenerek, ses frekansındaki değişimlerin deneysel olarak gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır. Ultrasonografik değerlendirme boyunca prob tarafından iletilen ses dalgaları hareketli kan hücrelerinden yansıyarak frekansı değişmekte ve proba yüksek frekansla (akım proba doğru ise) veya düşük frekansla (akım probdan uzaklaşıyorsa) geri dönmektedir. Frekanslar arasındaki iletilen farklılıklar ve dopplerdeki değişimlere bağlı olarak sesler yansımaktadır. Dopplerdeki değişimler hız artışında yüksek olabilmektedir (Finn-Bodner ST ve Hudson JA, 1998). Reflektör hareketinin yönü proba doğru açı oluşturduğu zaman dopplerdeki değişimler (fs) hesaplanmaktadır;

$$F_s = F_t - F_r = F_t \cdot 2 \cdot u \cdot \cos Q / c$$

F_t: iletilen frekans

Fr: alınan frekans

C: ultrason hızı (yumuşak doku sabit değer 1540 m/s)

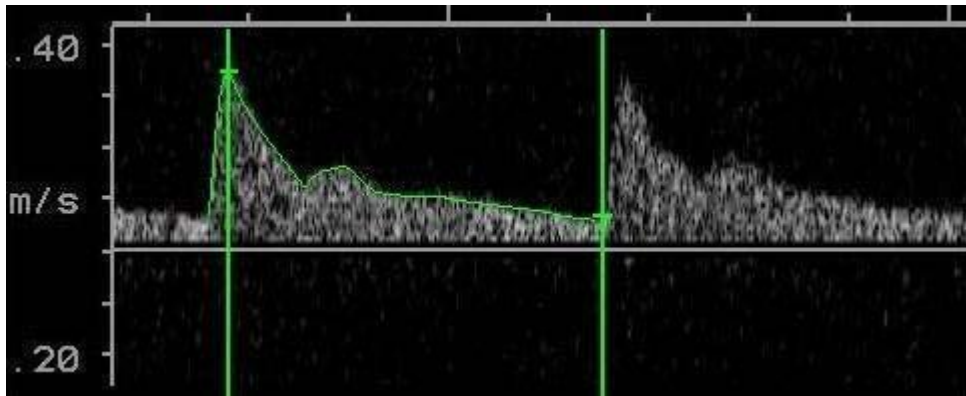
U: kan hızı

Q: ışın ile akım yönü arasındaki açı

Bu denklemde kan hücrelerinin hızı genellikle şu şekilde düzenlenir:

$$u = F_s C / 2 F_t \cos Q$$

Bu hız dalgalı doppler spektrumunda görüntülenirken zaman horizontal axisle ve hız ise vertikal axisle görüntülenmektedir. Bu spektral görüntüden periferik vasküler direnç hakkında dolaylı bilgi sağlayan akış ölçümleri elde edilmektedir. Vasküler direnci belirlemek, Doppler dalga formlarını değerlendirmek ve karşılaştırmak için bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler, en yüksek sistolik hız, diyastol sonu hız ve kardiyak döngü boyunca ortalama hızı kapsamaktadır (Nelson and Proterius, 1988).



Şekil 1. Damarların Doppler ultrasonografide Pulse-wave görüntüsü.

Rezistif indeks ve pulzatif indeks iki formatla hesaplanmaktadır.

Rezistif indeks hesaplaması: $RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}$

V_{max}

Pulzatif indeks: $PI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{mean}}$

V_{mean}

Vmax: Maximum hız, **Vmin:** Minumum hız, **Vmean:** Ortalama hız

Söz konusu indekslerin, birçok organdan gelen arterlerdeki vasküler direnci değerlendirmek ve bazı hastalıkları ayırt etmek için faydalı bilgiler sunabileceği bildirilmektedir. Örneğin, çölyak ve kranial mezenterik arterin değerlendirilmesi gıda alerjisi çalışmalarında kullanılmıştır (Kircher ve diğerleri, 2004). Rezistif ve pulzatif indeksler lenf nodülleri veya süperfisiyal tümör gibi lezyonların ayırımında ve glakomlu köpeklerde oküler damarların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Gelatt ve diğerleri, 1999; Nyman ve diğerleri, 2005; Nyman ve diğerleri, 2006).

2.3.1. Doppler Ultrasonografinin Fiziksel Prensipleri

Refraktör ses kaynağına doğru yönlendirilirse yansıtılan sesin frekansı değişikliği uğramaktadır (Nelson ve Pretorius, 1988). Kan damarlarının muayenesi sırasında refraktörler hareketli kan hücreleri oluşturmaktadır (çoğunlukla kırmızı kan hücreleri). İletilen frekans ile yansıtılan ses arasında oluşan fark Doppler frekans kayması veya Doppler kayması (Δf) olarak adlandırılmaktadır (Nyland ve diğerleri, 1995). Kan akışının yönü proba doğru ise Doppler kayması pozitif (yani geri dönen ışın daha yüksek bir frekansa sahip olacaktır), akış yönü probda doğru değil ise Doppler kayması negatif (yani ışının ultrason frekansı iletilen frekanstan daha düşük) olacağı bildirilmektedir (Finn-Bodner ve Hudson, 1998). Doppler kaydırma uygulanan Doppler tekniğine bağlı olarak çeşitli şekillerde görüntülenebilmektedir. Buna ek olarak, Spektral Doppler modunu kullanıldığında hem Doppler izleme görülebilmekte hem de eşzamanlı olarak ses duyulabilmektedir. Renkli veya güç (Power) Doppler modunu kullanılarak elde edilen Doppler kaydırma renk kutusunun içinde sırasıyla iki veya bir rengin gölgeleri olarak görüntülenmektedir. Doppler denklemi ($\Delta f = 2f_x V \cos \theta / c$), Doppler frekans kaymasının (Δf) büyüklüğünü etkileyen parametreler içermektedir. Bu parametreler içinde F = ultrasonik ışın frekansı (Proben frekansı), V = kırmızı kan hücresi hızı, θ = Doppler açısı (damar ekseninin ve ultrason ışınının ekseninin kesişim açısı) ve C = canlı dokularda ultrasonun ortalama hızı (1540 m / s) yer almaktadır (Finn-Bodner ve Hudson, 1981; Nelson ve Pretorius, 1988; Nyland ve diğerleri, 1995; Taylor ve diğerleri, 1985). Ultrason ışını ve kan damarının eksenleri birbirine paralel olduğunda ($\cos 0^\circ = 1$) frekans değişiminin büyüklüğü (Doppler-shift) en yüksek, eğer birbirine dikse ($\cos 90^\circ = 0$) olumlu Doppler kayması bulunmamaktadır.

2.3.2. Spektral Doppler Ultrasonografi

Spektral Doppler ultrason teknikleri bir Doppler spektrumu göstermekte olup sürekli ve dalgalı olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Kardiyolojide yüksek hızları ölçmek için sürekli dalga Doppler kullanılırken, abdominal veya periferik vasküler çalışmalarda darbeli dalga Doppler modu kullanılmaktadır. Darbeli dalga Doppler probu bir piezoelektrik kristal içermektedir. Kristal düzenli aralıklarla kısa ultrason (pals) patlamaları iletir ve aynı kristal zamanın geri kalanında yansıyan sinyali alır ve iletilen ışının frekansını referans olarak karşılaştırma yapmaktadır (Burns, 1987; Nelson ve Pretorius, 1988). Ultrason dalgasının darbesi, Doppler ölçümlerinin görüntülenen alandaki belirli bir bölgeden alınmasını sağlayarak seçilen damarların hız ölçümleri yapılabilir (Kantrowitz ve diğerleri, 1989). Darbelerin ne sıklıkla yayıldığı, nabız tekrarlama frekansı (PRF) olarak adlandırılmaktadır. Pulzasyon ve ışınlar arasındaki zaman gecikmesi yansıtıcının yerine göre değişmekte, bundan dolayı geri dönen ışınların kaynağının nerede olduğunun tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (Nelson ve Pretorius, 1988). Bu teknik, sürekli dalga Doppler tekniğinin aksine Doppler kan akış sinyalinin olduğu dokunun tam olarak lokalizasyonunun tespit edilmesini sağlar ve Doppler sinyallerinin ölçüldüğü bölge örnek hacmi olarak adlandırılmaktadır (Nyland ve diğerleri, 1995; Taylor ve diğerleri, 1985). Dupleks görüntüleme darbeli dalga Doppler'i iki boyutlu gerçek zamanlı görüntü ile birleştirmektedir. Hedef hacmin yeri B tarama tomogramında görüntülenirken örnekleme hacmi, gerçek zamanlı görüntüde görüldüğü gibi damar lümenine hareket ettirilebilmektedir (Becker ve Cooperberg, 1988; Taylor ve diğerleri, 1985). Her kardiyak döngü boyunca bir damarda meydana gelen hız değişiklikleri grafiksel olarak görüntülenmektedir. Çalışma süresi yatay ekseninde (Bazal çizgi) ve Doppler kaydırma frekansı dikey ekseninde kHz olarak okunabilmektedir. Manuel olarak döndürülen prob kan damarına paralel olarak konumlandırılırsa (açı düzeltme) hareketli hücrelerin hızı (yani kan akışı) dikey ekseninde cm/s cinsinden görüntülenebilmektedir (Nelson ve Pretorius, 1988). Temel olarak bakıldığında proba doğru gelen kan akışı bazal çizgisinin üzerinde ve probtan uzaklaşan kan akışı bazal çizgisinin altında görüntülenmektedir. Bazal çizgisi sıfır akışı olarak belirlenmekte olup gerçek hız değerleri ise Doppler açısı 60° 'yi geçmeyecek şekilde elde edilebilmektedir; çünkü açının tahmininde küçük bir hata bu değer üzerinde büyük bir hata yapılmasına neden olmaktadır (Kosinüs eğrisinin doğasından kaynaklı) (Nelson ve Pretorius, 1988; Nyland ve diğerleri, 1995). Açı düzeltmesi dondurulmuş görüntü üzerinde de yapılabilir (işlem sonrası), fakat hız ölçümleri yapılmadan önce açı düzeltmesi her zaman yapılması en uygun

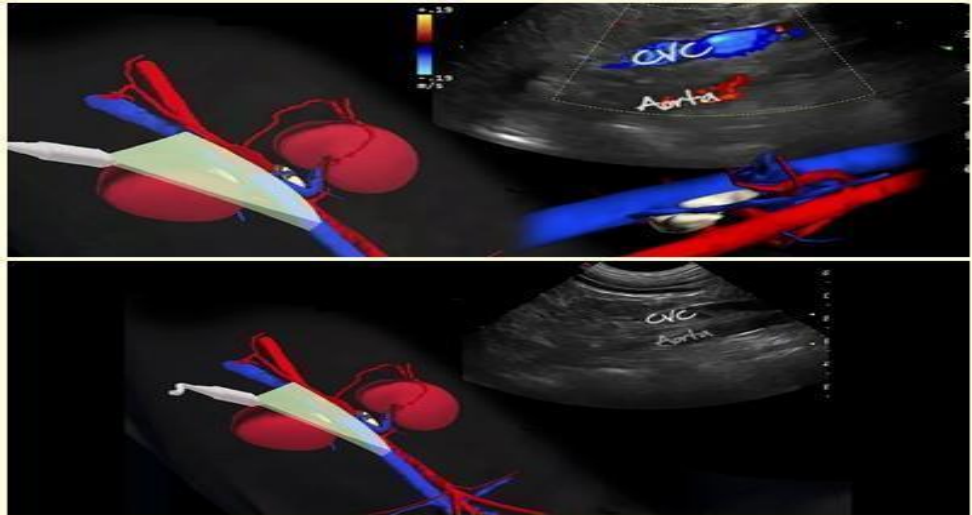
yoldur. Spektrumun parlaklığının damardan geçen kan miktarını gösterdiği bildirilmektedir (Taylor ve diğerleri, 1985). Yani Spektral izlemenin bir bölgesi ne kadar parlaksa, belirli bir zamanda o kadar fazla kan hücresi geçişinin olduğunu göstermektedir. Doubleks Doppler muayenesi sırasında, Doppler-kayması hem grafiksel olarak görüntülenir hemde Doppler kayma frekansları insanlar tarafından duyulmaktadır (ultrason probu frekans aralığında). Arterler swish benzeri sesler çıkartırken, venlerin çoğunda sürekli rüzgâr gibi sesler çıkmaktadır. Sesin yoğunluğuyla hareketli kan hücrelerinin miktarı doğru orantılıdır ve sesin yüksekliği Doppler kaymasına bağlı olarak değişmektedir. Bu bağlamada değerlendirildiğinde akan kanın hızı ne kadar yüksekse (yani Doppler kayması o kadar büyüktür) çıkan ses o kadar yüksek olmaktadır (Fórizs ve Hetényi, 1995). Darbeli dalga Doppler sonografi, örnek hacmi içinde kan akışının varlığının, yönünün ve hızını değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu teknik arterler ile diğer venler arasında ayırım yapmaya yardımcı olmakta, bununla birlikte arterlerin çeşitli akış hızı profilleri kıyaslanarak düşük ve yüksek akış direncine sahip arterler arasında da ayırım yapılabilir. Her kan damarlarının kendine özgü tanımlanabilen Doppler modeline sahip olduğu ve dalga formundaki değişikliklerin patolojik bir durumun belirtisi olabileceği bildirilmektedir (Finn-Bodner ve Hudson, 1998; Nyland ve diğerleri, 1995).

2.3.3. Renkli Doppler Ultrasonografi

Bu tekniğin temelleri darbeli dalga Doppler modunun temelleri ile aynıdır. Renkli Doppler tekniği Darbeli dalga Doppler tekniğiyle kıyaslandığında belirli bir bölgede görünen ve renk kutusu adı verilen birden fazla örnek hacmine sahiptir. Bu örnek hacimlerin hiçbiri monitörde gösterilmezken B-modu tomogramında sadece renk kutusunun kenarlığı görüntülenebilmektedir. B-mod görüntüsü üzerindeki renk kutusunun boyutu ve konumu ultrasonu kullanan kişi tarafından belirlenmektedir. Renkli Doppler sonografi, damarların ve çevresindeki dokunun B-modu görüntüsünün üzerine yerleştirilen iki boyutlu akış bilgisini görüntülemektedir. Renk kutusunun içinde, her hareket noktası grinin tonu yerine kırmızı veya mavi tondan oluşmaktadır. Proba göre akış yönü görüntünün yanındaki bir renk çubuğunda gösterilmektedir ve tipik olarak proba yaklaşan kan akımı kırmızı, probtan uzaklaşan kan akımı ise mavi olarak görüntülenmektedir (Zwiebel ve Fruechte, 1992). Bu renkler tek bir düğme kontrolü ile ters çevrilebileceğinden, renk çubuğunun kontrol edilmesi her zaman tavsiye edilmektedir. Damarların akış hızı gösterilen renk tonunu etkilemekte olup yüksek akış hızına

sahip ise oluşan renk daha açık tonlarla gösterilmektedir. Renkli Doppler ultrason tekniği sayesinde bir harita gibi (spektral Doppler'in aksine) görüntünün büyük bir kısmı hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Renkli Doppler akış görüntüleme, B-mod muayenesinde damar olarak görünmeyen alanlarda bile kan akış varlığının, yönünün ve kalitesinin diğer noninvaziv tekniklerden daha hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Becker ve Cooperberg, 1988). Hızlı ve yavaş kan akımının belirlenmesinde bu teknikle mümkündür. Renkli Doppler ultrasonografinin önemli bir avantajıda sadece seçilen bir damardaki akışın (anjyografi gibi) incelenmesiyle kalmaz, aynı zamanda damarların karın organları ve diğer damarlarla anatomik ilişkilerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır.

Kaliteli renkli Doppler görüntü elde etmek için PRF'nin örtüşme artefaktını önleyecek kadar yüksek ve yavaş hızda akan kanın yanlış yorumlanmasını önleyecek kadar düşük ayarlanması gerekmekte olup bu nedenle her damar için ayrı ayrı ayarlamalıdır. Ancak renkli piksellerin damar dışında görünmemesi için PRF'nin çokta düşük olmaması gerekmektedir. PRF ile sadece hız tespiti yapılabilmektedir ve bir damardaki akış hızı bu aralığın en düşük hızından daha düşük olursa damar lümeninde renksiz sinyaller oluşarak anekoik bir görüntü oluşmaktadır. Bununla birlikte hız aralığının en yüksek değerinden daha yüksek bir değer olursa lümende uygun olmayan renk oluşarak örtüşme artefaktına neden olmaktadır.



Şekil 2. Renkli doppler ile abdominal damarların görüntülenmesi.

2.3.4. Power Doppler Ultrasonografi

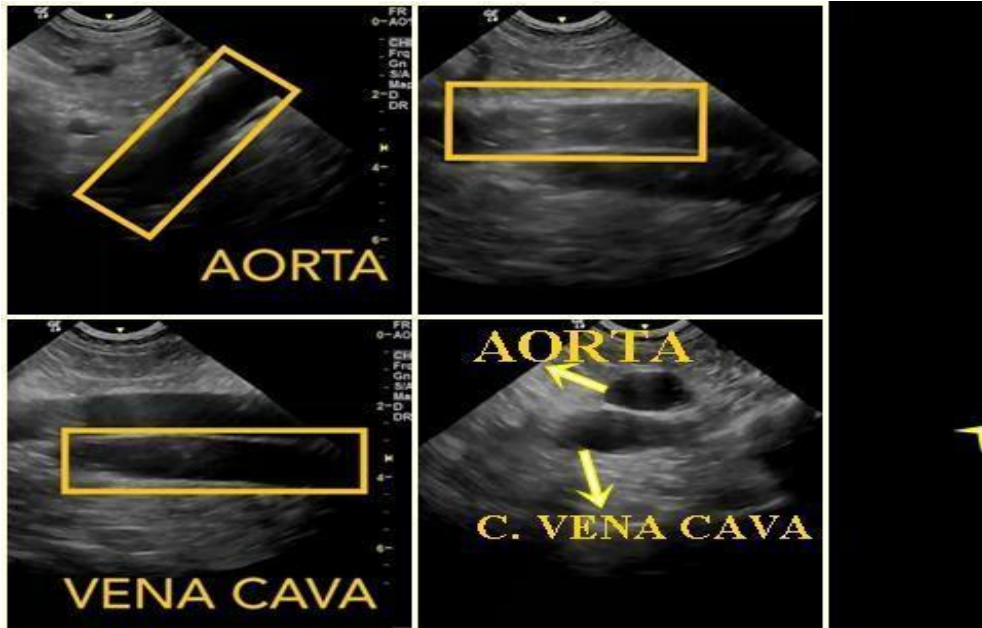
Power Doppler görüntüleme renkli Doppler görüntülemeye benzer görüntü oluşturmaktadır, fakat renk kutusunda sadece tek renk (turuncu) ve gölgeler görünmektedir. Bölgedeki parlaklığın artması bölgedeki akış hacminin büyük olduğunu ve o bölgeden daha fazla kan hücrelerinin geçtiğini göstermektedir. Bu teknik renkli Doppler görüntülemenin aksine akışın yönü veya hızı hakkında bilgi vermemektedir. Power Doppler tekniği çok küçük damarları veya çok yavaş akışı tespit etmek için kullanılmaktadır (Schärz ve diğerleri, 2005).

2.4. Büyük Abdominal Kan Damarlarının Doppler Spektrumları ve Dalga Formları

2.4.1. Abdominal Aorta

Yapılan çalışmalara göre abdominal Aortanın en iyi görüntüsü sağ lateral pozisyonundan alındığı bildirilmektedir (Szatmári ve diğerleri, 2001). Abdominal bölgede kaudodorsal kısma prob yerleştirilerek vertebranın ventralinde, sol tarafta ve vena cava kaudalise paralel longitudinal olarak pulzatif aorta görüntülenmektedir. Abdominal aortanın kranial kısmı (kranialde sol frenikoabdominal arter) özellikle de derin göğüs yapıları köpeklerde gastrointestinal gaz ve kaburgalardan dolayı görüntülenmesi kolay değildir. Gastrointestinal kanalda gaz olmayan köpeklerde dorsal pozisyonunda, sağ böbreğin medialinde abdominal aortanın kranial kısmı sagittal olarak görüntülenebilmektedir. Aort tipik olarak tıkaç akış hızı profiline sahip dalga şekli yüksek dirençli akış modeli olan, geniş ve net spektral pencereci sistolik pik yapan ve hız dağılımı dar aralıkta olan bir damardır. Sistolik pikin sonrasında retrograd akış dalgası oluşmakta ve bunun takibinde ileri akış dalgası görülebilmektedir. İki ventriküler kasılma arasında daha uzun bir duraklama varsa, daha düşük hızlara sahip ek dalgalar oluşmaktadır. Abdominal aorta ile ilişkili patolojik durumlara bakıldığında aortik tromboz görülebilmektedir. Aortik tromboz protein kayıplı enteropatiler, hiperadrenokortizm, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hiperkoagulapati görülebilen durumlarında ortaya çıkabilmektedir (Ramsey ve diğerleri,1990). Bunu yanında kalp hastalıklarında ve idiopatik olarak görülebilmektedir (Laste ve Harpster, 1995; Ramsey ve diğerleri, 1990). Aort trombozuyla ilişkili değişiklikleri belirlemek için gri ölçekli ultrason ve Doppler görüntüleme

kullanılabilir. Hastalıklara göre trombozun derecesi değişebilmekte olup kalp hastalığı olan kedilerde görülen tromboz gibi fokal olabilmektedir (Laste ve Harpster, 1995). Kedilerde görülen bu trombüsler genellikle sol atriyum veya sol ventriküldeki dilatasyonla ilişkili olarak anormal kan akımı sonucu ortaya çıkmaktadır. İntrakardiyak olarak yerleşen trombüsün kalp duvarından ayrılıp (embolizasyon) Aortandan çıkarak dolaşıma geçip external iliak arterleri tıkayarak ağrı ve paralize neden olmaktadır. Yeni oluşan trombusların hipoekoik olmasından dolayı sadece renkli Doppler ile tespit edilebilmektedir (Zwiebel, 1992). Yüksek çözünürlüklü ultrasonla yapılan görüntülemelerde proksimal nabız dalgası trombüs yüzeyine çarptığında oluşan titreşimle hafif ekojenik bir görüntü oluşabilmektedir. Kronik trombüs vakalarında fibroblastların etkisiyle trombüsler fibröz bir dokuya dönüştüğü için ekojenite verdikleri bildirilmektedir (Zwiebel ve Fruechte, 1992; Zwiebel, 1992). Renkli Doppler ultrasonografi yardımıyla trombüs görülen bölgede kan akımının olmamasıyla trombüs teşhis edilebilmektedir. Tıkanıklığa bağlı olarak proksimal akış belirgin şekilde azalarak Doppler spektrumunda düşük frekanslı, düşük hızlı sivri sistolik pik yaparak "tıkayıcı yumru" şeklinde görüntülenmektedir. Tıkanıklık tam olarak gelişmemişse yüksek hızlı türbülans akım vasküler stenoza neden olmaktadır. Trombüs kronikleştikçe kenarlarının açılmasıyla çevresindeki kan akımı tekrardan başlamaktadır. Trombüsün rekanalizasyonu, Doppler ile tespit edilebilen küçük akış kanallarını oluşturmaktadır. Vasküler ultrason trombüs vakalarında uygulanan tedavinin etkinliği ve trombüsün çözünürlüğünün belirlenmesinde fayda sağlamaktadır (Ramsey ve diğerleri, 1990).



Şekil 3. Aorta ve kaudal vena kavanın ultrasonografik görünümü

2.4.2. Renal Arterler ve Venler

Renal arter ve venler sırasıyla aorta ve *caudal vena cava*'dan köken alıp böbreklerin hilusuna kadar olan bölgede görüntülenmektedir. İnterlobar dallar pelvisten kortikomedüller kavşağına doğru yayılarak merkezi ekokompleksin etrafında görülebilmektedirler. İnterlobar arterler kortikomedüller bölgeye bağlanan kavisli arterlere ayrılmaktadırlar ve interlobüler arterler kavisli arterlerden köken almaktadır. Renkli Doppler ultrason tekniği kullanılarak kortekste yer alan bu damarlar rahatlıkla incelenebilmektedir. Venler arterlerle paralel ilerler ve genellikle paralel seyrettiği arterlerden daha geniş çapa sahiptirler. Renal arterler tipik olarak parabolik akış hızı profiline sahip damarlardan oluşmaktadırlar (geniş hız dağılımlı ve spektral penceresiz sistolik pikler) ve sistolik pikler her zaman geniş olup bazen ESP görülebilmektedir. Düşük dirençli akış modeli ile diyastol sırasında kademeli olarak azalan yüksek ve sürekli bir akış görülmektedir. Sistolik pikin takibinde hız biraz düşerken sonra tekrardan yükselir (diyastolik pik hızı) ve diastolün geri kalanında yavaş yavaş azalma görülmektedir. Böbrek venlerindeki akış hızı sağ atrium ve intraabdominal basınca bağlı olarak hafif düzeyde değişmektedir. Her kalp atımının takibinde ise kan akım hızının arttığı bildirilmektedir (Szatmári ve diğerleri, 2001). Ventriküler kasılmalar arasındaki sürenin kısa olması durumunda Doppler izlemesinde yaklaşan dalga, daha hızlı akış üreterek bir önceki dalga üzerine bindirilir. İki ventriküler kasılma arasındaki süre uzun bir duraklamanın olması durumunda ise böbrek damarlarındaki akış hızı yavaş yavaş azalmaktadır.

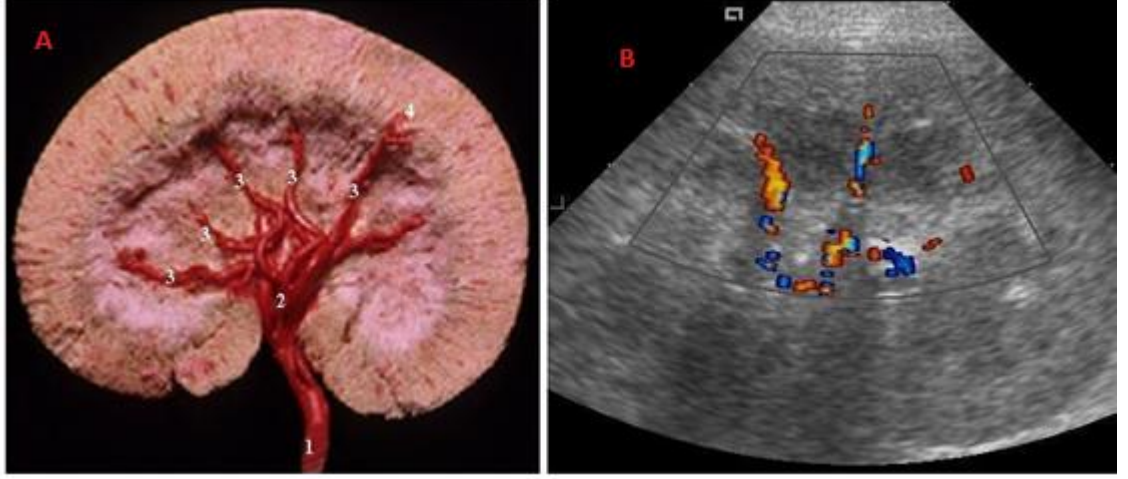
Böbrek damarlarıyla ilişkili patolojik durumlar görülebilmekte ve bu durum böbreğin fonksiyonunu etkileyerek çeşitli hastalıklara yol açan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Renal vasküler yatağı hedef alan vazokonstriktif maddelerin salınmasıyla birlikte böbrek parankimindeki hasara bağlı olarak kan akımına karşı direnç oluşabilmektedir. Ortaya çıkan yüksek dirençli renal dalga formu diyastolik kan akışının sistolik kan akışına göre seçici olarak azaldığı bildirilmektedir (Hoffman ve diğerleri, 1997). RI 0.70'den büyük olması anormal olarak kabul edilmektedir ve akut tübüler nekroz, akut böbrek yetmezliği, böbrek iskemisi, endotoksemi, tubulointerstisyel hastalık, üreter obstruksiyonu ve konsantrik böbrek yetmezliği gibi durumlarda görülebileceği bildirilmektedir (Daley ve diğerleri, 1994; Hoffman ve diğerleri, 1997; Lafortune ve diğerleri, 1992; Morrow ve diğerleri, 1996; Nyland ve diğerleri, 1993; Rivers ve diğerleri, 1996). RI'nın artmasıyla böbrek perfüzyonu ve direnci sekonder olarak etkilenen köpeklerde anemia, hipotansiyon ve CO₂ basıncında artış meydana geldiği bildirilmektedir (Morrow ve diğerleri, 1996).

2.5. Renal Doppler Ultrasonografi

Böbrekler kardiyak dolaşımdan çıkan kanın yaklaşık %20'sini alan damarlara sahip organdır. Birçok böbrek hastalığının önemli bir vasküler bileşeni vardır ve hipertansiyon gibi bazı sistemik hastalıklara jukstaglomerüler aparatın vasküler kontrol sistemi aracılık etmektedir. Bu durumlar göze alındığında böbrek ve renovasküler hastalıkların vasküler dolaşımda, mikrovasküler dolaşımda ve venöz dönüşte değişikliklere yol açabileceğinden dolayı böbreğin Doppler yöntemiyle incelenmesi gereken bir organ olduğu belirtilmektedir (Radermacher, 2008). Abdomende paralumbar bölgeye probun longitudinal pozisyonda tutulması renal, interlobuler ve arkuat arterlerin görünmesi için uygun açı sağlamaktadır (Finn-Bodner ve Hudson, 1998).

Rezistif ve pulzatif indeksler renal arterler, interlobar arterler ve arkuat arterlerden hesaplanabilir, ancak hayvanlarda yapılan bazı çalışmalar, birçok patolojinin böbreğin daha distal arteriyel dallarında kan akış direncinde daha belirgin değişikliklere neden olduğunu ileri sürmüştür (Platt, 1992). Bu nedenle, arkuat arterlerden elde edilen Doppler dalga formları, böbrek hastalığında potansiyel olarak daha fazla klinik ilişkiye sahiptir. Böbrek damarlarının görüntülenmesi ile ilgili 3 lokalizasyonda yapılan çalışmada interlobar-arkuat bölgesinden elde edilen değerlerin daha tutarlı olduğu ve bu nedenle klinik yaklaşımda daha faydalı olduğu bildirilmektedir (Knapp ve diğerleri, 1995). Birçok faktör renal Rezistif ve pulzatif indeksin artmasına neden olmaktadır. Obstrüksiyon veya vazokonstriksiyon nedeniyle gelişen vasküler dirence bağlı olarak diyastolik kan akımı sistolik kan akımına göre daha fazla azalmaktadır (Rifkin ve diğerleri, 1987). Dolayısıyla diyastol sonu hız sistolik pik seviyesinden sonraki hızdan daha fazla azalmakta ve bu durum Rezistif ve pulzatif indeksi arttırmaktadır. Renal hastalıklarda görülen farklı anormalliklere bağlı olarak Rezistif indeks artmaktadır. İnsan hekimliğinde, sistemik hipotansiyon, kalp hızının aşırı artması, perinefrik ve subkapsuler sıvı birikimine bağlı olarak Rezistif indeks artmaktadır (Platt, 1992). Renal segmental arterlerdeki Rezistif indeks ile kalp hızı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmektedir (Mostbeck ve diğerleri, 1990). Sedatifler ve anestezi maddeler vasküler direnci etkilemektedir. Sağlıklı köpeklerde atropin, diazepam, asepromasin ve ketamin uygulamasına bağlı olarak Rezistif indeksin önemli derecede azaldığı ve bu durumun muhtemel nedeninin ketaminin pozitif kromotropik etkisinin olabileceği bildirilmektedir (Rivers ve diğerleri, 1996). Bununla birlikte, kedilerde atropin, asepromasin ve ketamin uygulamasından sonra edilen verilerle sedasyonda olmayan kediler arasındaki verilerin benzer olduğu bildirilmektedir (Rivers ve diğerleri, 1996).

Bir başka çalışmada isofloran ile anesteziye alınan kedilerde Rezistif indeks (RI) ve pulzatif indeks (PI) değerlerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun inhaler anestezinin böbrek otoregülasyonunu direkt olarak etkilemesi, böbrek kan akımının ve glomeruler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir (Mitchell ve diğerleri,1998).



Şekil 4. A, Renal arterial damarların anatomik yapısı; 1:renal arter, 2:segmental arter, 3:interlobar arter, 4: arkuat arter **B,** Renkli ultrason ile böbreğin dorso-longitudinal pozisyonda görüntülenmesi.

2.5.1. Köpek ve Kedilerde Renal Rezistif ve Pulzatif İndeklerin Belirlenmesi

Çeşitli çalışmalarla kedilerde ve köpeklerde normal RI ve PI değerleri çalışmalar arasında çok az farklılıklar gösterse de tanımlanmıştır (Mitchell ve diğerleri, 1998; Morrow ve diğerleri, 1996; Nayland ve diğerleri, 1993; Pollard ve diğerleri, 1999; Rivers ve diğerleri,1996; Rivers ve diğerleri,1997). Bazı araştırmacılar bu değerlerin maximum üst sınırının 0.7 olabileceğini bildirmiş ve bu durum insan hekimliğinde kullanılan değerle sınırlıdır (Morrow ve diğerleri, 1996; Platt ve diğerleri, 1997; Rivers ve diğerleri, 1996). Diğer araştırmacılar ise söz konusu değerlerin maximum üst sınırının köpeklerde 0.73 ve kedilerde 0.71 olduğunu bildirmektedirler (Nyman ve diğerleri,2006; Rivers ve diğerleri, 1997). Renal PI sedasyonda olmayan normal köpeklerde belirlenmemiş olup normal kedilerde yapılan çalışmalarda PI'in maximum üst sınırının 1.06 olduğu bildirilmektedir (Mitchell ve diğerleri, 1998). İntrarenal RI elde etmek, köpeklerde ve kedilerde ultrason muayenesi sırasında böbrek hastalığını doğrulamak için yararlı olduğu ve burada böbreğin B-mod ultrasonografik görünümü normal veya parankimal hiperekojenite varlığının önemli bir bulgu olduğu bildirilmektedir (Rivers ve diğerleri, 1997).

Köpek ve kedilerde renal RI ve PI değerlerinin böbrek ve üriner hastalıklarda kullanımıyla ilişkili çalışmalar olduğu bildirilmektedir (Choi ve diğerleri, 2003; Daley ve diğerleri, 1994; Morrow ve diğerleri, 1996; Nayland ve diğerleri, 1993; Rivers ve diğerleri, 1996; Rivers ve diğerleri, 1997). Bu çalışmalarda akut veya kronik böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde RI değerinde artışlar olduğu bildirilmektedir (Daley ve diğerleri, 1994; Rivers ve diğerleri, 1997). Renal RI ve PI değerleri farklı derecelerdeki hipovolemik köpeklerde renal vasküler yanıtın değerlendirilmesinde ve renal transplantasyon yapılan kedilerde sonucun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Lee ve diğerleri, 2014; Pollard ve diğerleri, 1999).

2.5.2. Renal Pulzatif ve Rezistif İndekslerin İnsanlarda Kullanımı

Renal PI ve RI değerleri insan hekimliğinde renal ve karaciğer hastalıkları, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların belirlenmesinde kullanılmaktadır. İnsan hastalarda RI, böbrek yetmezliğinin tersine çevrilebilirliğinin bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır ve RI değeri kronik böbrek hastalarında renal fonksiyonu düzelen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Platt ve diğerleri, 1997). Yapılan çalışmada böbrek fonksiyonu hızla azalan hastalarda RI ve PI değerlerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Petersen ve diğerleri, 1997). Karaciğer hastalığı olan hastalarda RI ve PI değerlerinde artışlar olduğu RI değerinin sirotik hastalarda glomerüler filtrasyon hızı ve arteriyel kan basıncı ile korelasyon gösterdiği ve bu indeksin hastalığın prognostik bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Maroto ve diğerleri, 1994). Karaciğer hastalığı olan hastalarda, indeksler bilirubin, albümin ve kreatinin seviyeleri ve protrombin zamanı gibi bazı biyokimyasal parametrelerle de ilişkili olduğu bildirilmektedir (Koda ve diğerleri, 2000). Yüksek RI ve PI değerleri, böbrek yetmezliği olan diabetes mellituslu hastalarda veya diabetes mellituslu olup ancak normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda bildirilmiştir (Casadei ve diğerleri, 2003; Derchi ve diğerleri, 1994; Sperandio ve diğerleri, 1996). Bazı çalışmalarda RI ve PI değerlerinin serum kreatinin konsantrasyonu, kreatinin klirens oranı, serum glikoz konsantrasyonu, kolesterol seviyeleri, mikroalbuminüri varlığı, arteriyel kan basıncı, hasta yaşı ve hastalığın süresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Brkljacic ve diğerleri, 1994; Ishumura ve diğerleri, 1997; Derchi ve diğerleri, 1994; Kim ve diğerleri, 1992; Platt ve diğerleri, 1994). Rezistif indeksteki artışın erken dönemdeki hipertansif renal hasarla ilişkisi olduğu ve sistemik basınçla bu indeks arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Pontremoli ve diğerleri, 1999).

Hipertansiyonlu hastalarda RI değeriindeki artışın sistemik basınç ve hastalığın süresine bağlı olarak şekillendiği bildirilmektedir (Veglio ve diğerleri,1992).

2.5.3. Rezistif ve Pulzatif İndeklerin Renal Hastalıklarda Kullanımı

Sistemik hipertansiyon renal hastalığı bulunan kedi ve köpeklerde sıklıkla gözlenmekte olup renal hastalığı bulunan kedilerde vakaların %60-69'unda hipertansiyon geliştiği ve renal hastalığı olan köpeklerde ise vakaların %31-93'ünde hipertansiyon geliştiği bildirilmektedir (Cortadellas ve diğerleri,2006; Cowgill ve Kallet, 1986; Jacob ve diğerleri, 2003; Kobayashi ve diğerleri, 1990). Böbrek hasarları hipertansiyonun gelişimi ve kalıcı olmasına katkı sağlamakla birlikte gelişen hipertansiyon böbrek hasarının daha da ilerlemesine neden olmaktadır. Sürekli sistemik hipertansiyonun varlığında yüksek kan basıncının glomeruler kapillar yatağa iletilmesine bağlı olarak glomerüloskleroz, glomerüler atrofi ve proliferatif glomerülofrit gibi böbrek hasarları gelişebilmektedir (Bartges ve diğerleri, 1996; Brown ve Henik, 1998). Köpeklerde renal hasar ve yüksek sistolik basınca bağlı olarak sıklıkla üremik kriz, ölüm ve renal fonksiyonun daha da azalması gibi durumlarla sonuçlanmaktadır (Jacob ve diğerleri, 2003). Renal hasar oluşturulan köpeklerle ilişkili yapılan çalışmalarda hipertansiyon düzeyi yüksek olan köpeklerin düşük olan köpeklere göre glomeruler filtrasyon hız oranının daha düşük, idrar protein:kreatin oranının yüksek, renal lezyon skorunun yüksek olduğu bildirilmektedir (Finco, 2004).

Böbrek hastalığına bağlı hipertansiyonda yer alan olası mekanizmalar şunlardır: 1) Sodyum (Na^+) ve suyun atılamamasına bağlı olarak ekstravasküler alanda sıvı düzeyinde artışla sonuçlanmaktadır, 2) Renin-anjiotensin-aldosteron sistemine artış gözlenmekte, 3) Renopresör maddelerinin artan üretimi veya renodepresör maddelerin üretiminin azalması 4) Bu durumla ilişkili anemi gelişmesi ve bunun tolere edilmesi için kardiyak output düzeyinin artması ve 5) Hiperparatiroidizm gibi durumlar hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Hipertansiyon geliştikten sonra, yeniden tahribat sürecini hızlandırarak glomerüloskleroz ve daha fazla nefron kaybına neden olacaktır. Böylece kısır bir döngü oluşturacaktır (Dukes, 1992). Glomerülosklerozun bir sonucu olarak artan intrarenal vasküler direnç, böbrek hastalıklarına bağlı şekillenen hipertansiyonun gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Dukes, 1992; Van de Sandt ve diğerleri, 2003). Normal renal arterler, yüksek sürekli diyastolik akış olarak görülen ve diyastol sırasında kademeli olarak azalan kan akışına karşı düşük dirence sahip olduğu

bildirilmektedir (Szatmari ve diğeri, 2001). Bu vasküler model, Pulsed Doppler ultrason yardımıyla rezistif ve pulzatif indeksler gibi hesaplamalar kullanılarak vasküler direnç hakkında bilgi sağlanmasına olanak sunmaktadır. İntrarenal RI'nin Dupleks Doppler değerlendirmesi, böbreğin gri skala sonografik görünümünün belirgin olmadığı veya artmış bağıl renal korteks ekojenitesinin gözlemlenen tek renal parankimal anormallik olduğu köpeklerde ve kedilerde böbrek hastalığının doğrulanmasına yardımcı olarak kullanılabilir (Rivers ve diğeri, 1997). Rezistif ve pulzatif indeks değerleri sağlıklı köpek ve kedilerde yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (Mitchell ve diğeri, 1998; Morrow ve diğeri, 1996; Novellas ve diğeri, 2007; Nyland ve diğeri, 1993; Pollard ve diğeri, 1999; Rivers ve diğeri, 1996; Tipisca ve diğeri, 2016). Aynı zamanda renal ve üriner sistem yolu hastalıkları olan kedi ve köpeklerde kullanılmakla birlikte kedi ve köpeklerde organ transplatasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Nyland ve diğeri, 1997; Pollard ve diğeri, 1999). İnsan tıbbında RI değeri böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlü olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır ve renal hasarı kalıcı olan hastalarda fonksiyon iyileşmesinin ne düzeyde şekillenebileceğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Platt ve diğeri, 1992). İnsanlarda daha yüksek RI ve PI'nin böbrek fonksiyonunda daha hızlı bir düşüş ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (Petersen ve diğeri, 1997). Hipertansif böbrek hasarı olan hastalarda RI değerindeki artış hipertansiyonun erken bir belirtisi olabileceği, bununla birlikte bu artışın kan basıncındaki yükselme ve hastalık süresiyle de yakından ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Pontremoli ve diğeri, 1999; Veglio ve diğeri, 1992).

Böbrek hastalığı olan köpek ve kedilerde RI'nin değerlendirildiği çalışmalarda, ölçülen tüm hayvanlarda sistemik kan basıncının ya değerlendirilemediği ya da normal sınırlar içinde tespit edildiği ve bu duruma bakarak RI ile sistemik hipertansiyon arasında ilişkinin olmadığı bildirilmektedir (Morrow ve diğeri, 1996; Rivers ve diğeri, 1997).

Akut böbrek hastalığı köpeklerde yaygın görülen bir problem olup hem teşhisi hemde tedavi protokolünün pahalı olması nedeniyle yüksek mortaliteyle seyretmektedir (Langston, 2010). Bu tip durumlarda hastalığın erken teşhis edilmesi hayat kurtarıcı olmakla birlikte böbrek glomeruler filtrasyon hızının (GFR) tahmin edilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır (Cowgill ve Langston, 2011; Kerl ve Cook, 2005). Böbrek hastalıklarında GFR hızının değerlendirilmesinde serum kreatin seviyesi kullanılmakta olup bu değer serumda daha şiddetli hasardan sonra yükselmesi dezavantaj olarak görülmektedir (Cobrin ve diğeri, 2013). Hem akut hem de kronik glomerüler ve tübüler böbrek hasarının ayırt edilmesinde kullanılan yeni serum ve idrar biyobelirteci olan Nötrofil Jelatinaz ilişkili

Lipokalin (NGAL) kullanılmaktadır (Urbschat ve diğerleri, 2011). Akut böbrek hasarında birkaç saatten sonra serum ve idrar miktarında artış gösteren bir protein olarak değerlendirilmektedir (Haase ve diğerleri, 2014). İnsanlarda kalp cerrahisi, kontrast kaynaklı nefropati ve kritik hastalıklar gibi durumlara bağlı sekonder olarak gelişen akut böbrek hasarında NGAL artışının olduğu, bu gibi durumlarda NGAL'in akut böbrek hasarında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Hirsch ve diğerleri, 2007). Üriner NGAL'in akut böbrek hasarının değerlendirilmesinde kreatin ve diğer böbrek belirteçlerinden spesifite ve duyarlılık açısından daha üstün olduğu bildirilmektedir (Nickolas ve diğerleri, 2008). Akut böbrek hasarının tespit edilmesinde kullanılan yeni yöntemlerden birisi de renal Rezistif indeks değerlerinin Doppler ultrasonografi ile belirlenmesidir. Bu yöntemin yoğun bakım ünitesindeki hastalarda akut böbrek hasarının erken belirlenmesinde kullanılan hızlı ve invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Darmon ve diğerleri, 2011). Ayrıca bu belirtecin irreversibil akut böbrek hasarıyla reversibil akut böbrek hasarının ayırımında kullanılabileceği bildirilmekte olup ratlarda yapılan çalışmalarda renal rezistif indeksin artmasının akut böbrek hastalığının erken teşhisinde güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir (Platt ve diğerleri, 1991; Schnell ve diğerleri, 2012).

2.6. Renal Rezistif İndeks Etkileyen Faktörler

2.6.1. Nabız ve Kan Basıncı

Yapılan çalışmalarda nabız basıncı ile rezistif indeks değerleri arasında önemli derece ilişkisi olduğu bildirilmektedir (Tublin ve diğerleri, 1999). Yapılan bu çalışmada sistol ve diyastol basınçları arasındaki farkın büyümesinin RI değerinde artışa sebep olduğu bildirilmektedir. Normal fonksiyona sahip böbreklerde RI değerinde artışın görüldüğü bu durumun kan basıncı ve kalp hızına bağlı olarak şekillendiği gösterilmektedir. Fizyolojik süreçlere bağlı olarak kan basıncı ve kalp hızındaki artışın renal patolojik durumlar dışında da intrarenal RI değerinde değişimler meydana getirdiği görülmektedir. Bu nedenle, intrarenal RI'i doğru bir şekilde yorumlamak için bu iki değişkeni oluşturmak önemlidir. Önemli hipotansiyon ve düşük kalp hızı durumlarında renal vasküler empedansta gerçek bir değişiklik olmaksızın RI'da yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir (Mostbeck ve diğerleri, 1990). Hipotansiyon durumlarında spektrumda diyastolik sıvı volümünün azalmasına bağlı olarak RI değerlerinde

artış görülmektedir. Bradikardi ve hipertansiyon intrarenal RI değerinde artışa neden olurken taşikardi intrarenal değerinde azalmaya neden olmakla birlikte kan basıncı ve kalp akımının sabit olduğu durumlarda kalp seviyesindeki artışın intrarenal RI değerinde düşmeye neden olduğu bildirilmektedir (Shokeir ve diğerleri,1997).

2.6.2. Dehidrasyon

Non-obstruktif böbrek hastalığı olan ve sıvı gıda almayan çocukların %54'inde intrarenal RI değerinin 0.70'in üzerinde olduğu ve hidrasyonu düzeltilen çocuklarda intrarenal RI değerinin normal sınıra geri döndüğü belirtilmekte olup çocuklarda oral hidrasyonun sağlanmasının önemine dikkat çekilmektedir (Shokeir ve diğerleri,1996; Shokeir ve diğerleri, 1997).

2.6.3. Anestezi

Beşeri tıpta anesteziye alınmadan Doppler ultrasonografi (DU) ile vasküler değerlendirme yapılabilirken veteriner tıpta zayıf hasta işbirliği, yüksek solunum ve kalp hızları ve özellikle abdominal vasküler DU gibi ayrıntılı inceleme içeren durumlarda istemli hareketlerin engellenmesi amacıyla hastalara DU uygulamasından önce anestezi verilebilmektedir. Anestezik ajanlar sistemik ve renal hemodinamiği değiştirebilmesinden dolayı vasküler direnci etkileyebilmektedir. İlaçların kardiyovasküler etkilerine ilişkin kapsamlı veriler, hemodinamik izleme ile birlikte yüksek çözünürlüklü damar görüntüleri kullanılarak Doppler akış teknolojisi aracılığıyla elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmada sağlıklı köpeklerde uygulanan atropin, diazepam, asepromazin ve ketamin kombinasyonunu gibi anestezik maddelere bağlı olarak intrarenal RI değerinde azalmanın olduğu bildirilmektedir (Rivers ve diğerleri,1997). Atropin, asepromazin ve ketamin kombinasyonu ile sedasyona alınan kedilerde intrarenal RI değerinde değişim olmadığı ve izofloran ile anesteziye alınan kedilerde intrarenal RI ve PI değerinde artış olduğu bildirilmektedir (Mitchell ve diğerleri,1998). Kısa süreli anestezik maddelerin renal hemodinamik üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada propofolün minimal bir etkiye sahip olduğu ve buna karşın ksilazin-

ketamin kombinasyonu ve tiyopentalin intrarenal RI'da önemli bir düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (kaya ve diğerleri, 2011).

2.6.4. Ekstrarenal Faktörler

Vasküler kombiyansın RI üzerinde etkisini araştıran bir çalışmada arteroskleroz ve hipertansiyonlu hastalarda organ hasarının değerlendirilmesinde ultrasonografi'nin faydalı olduğu gösterilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RI değerindeki artışın sol ventriküler hipertorfi ve intimal karotis kalınlaşmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Alterini ve diğerleri, 1996; Pontremoli ve diğerleri, 1999; Shimizu ve diğerleri, 2001). Yapılan çalışmalar ayrıca kompresyonun intrarenal RI'de artışa neden olan yabancı faktör olarak tanımlamaktadır. Bu kompresyon hematoma veya böbreğin dışında basınç oluşturan herhangi bir lezyona bağlı olarak gelişebilmektedir. Subkapsüler veya perinefrik sıvı toplanmasında insanlarda intrarenal RI değerinde artışa neden olduğu gösterilmektedir. Ultrason probu ile muayene sırasında yapılan kompresyonun yanlış iatrojenik intrarenal RI değerinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir (Pozniak ve diğerleri, 1988).

2.6.5. Renal Medikal Hastalıklar

Nefrologlar ve radyologlar, intrinsik böbrek hastalığını değerlendirmede gri ölçekli incelemenin doğasında bulunan özgülük eksikliğinden dolayı renal hasarların değerlendirilmesinde yeteri kadar yararlanamamaktadır. Böbrek boyutu, kortikal kalınlık ve ekojenite hastalığın kronikliğinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilse de, bunlar tipik olarak böbrek hastalığının ayırıcı tanısında veya yönetiminde yardımcı olamamaktadır. Doppler ultrasonografi, muhtemel böbrek hastalıklarının gri ölçekli değerlendirilmesi için yararlı olan görüntüleme aracı olarak kullanılmaktadır. Renal hastalığı bulunan 41 hastada yapılan ön araştırmada, renal biyopsi sonuçları RI analizi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Platt ve diğerleri, 1990). Bu çalışmada, glomerüler hasarı olmayan hastalarda (ortalama, 0.58) normal RI değerleri belirlenirken, vasküler veya interstisyel hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde yükselmiş RI değerleri (sırasıyla, 0.87 ve 0.75) bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada akut böbrek yetmezliğinin oligurik-anürik fazında olan 17 çocukta intrarenal RI değerinde artış olduğu

bildirilmektedir (Patriquin ve diğ erleri, 1989). İ trarenal RI değerinin sistemik skleroza bağlı ge i en renal hasarla yakın ilişki içinde olduğu bildirilmekte olup karaciğer hastalıklarının en bilinen en yaygın komplikasyonu hepatorenal sendrom ge i mesidir (Aikimbaev ve diğ erleri, 2001). Klinik olarak renal hastalarının belirlenmesinden önce renal hemodinamikteki erken (vazokontriksiyonlar) değişimler ge ismektedir. Bu renal vasküler dirençteki artış, noninvaziv yöntem olan Doppler Ultrasonografi ile belirlenmesi mümkün olabilmektedir. Aynı zamanda renal dupleks Doppler Ultrasonografi kullanılarak karaciğer hastalığı olup daha sonraki süreçte renal disfonksiyonu ge ismesi muhtemel olan hastalar ile hepatorenal sendromu olan non-azotemik hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Platt ve diğ erleri, 1994). Platt ve diğ erleri., (1992) tarafından yapılan çalışmalarda Doppler Ultrasonografinin karaciğer transplantasyonundan önce latent hepatorenal sendromun tanımlanabileceğini g stermi tirler. Doppler Ultrasonografi, lupus nefritli hastalarda yararlı sonuçlar sağlamaktadır. Aynı  alı ma grubu normal başlangıç böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda dahil olmak üzere çeşitli derecelerde nefritsli 34 hastayı içeren prospektif bir seride RI değerinin yüksekliliği ile renal sendromun kötüye giden prognozu arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (Platt ve diğ erleri, 1997). Doppler ultrasonografi obstrüktif olmayan akut böbrek yetmezliğinin analizi için yararlı bir araç olarak kullanılabileceği ve RI değerinin 0.7'den büyük olmasının akut tübüler nekroz ve prerenal yetmezlik arasında güvenilir bir ayırıcı kriter olabileceği bildirilmektedir (Platt ve diğ erleri, 1991). Diyabetli hastalarda RI değeri etkilenmektedir ve diyabetik nefropatiye sahip olan hastalarda RI değerinde artış görülmektedir. Bununla birlikte preklinik diyabetik nefropatinin erken aşamalarında RI değerinin normalin altına d  ebileceği ve bu durumun olası nedeninin ise diyabetik nefropatilerin erken evrelerinde preglomeruler vazodilatasyona bağlı renal vasküler direncin azalmasının olabileceği bildirilmektedir (Derchi ve diğ erleri, 1994; Platt ve diğ erleri, 1994). İ trarenal RI değerinin diyabetik nefropatili hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği, bazı çalışmalarda, Doppler Ultrasonografinin erken diyabetik nefropatisi ve normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda serum kreatinin düzeylerinden ve kreatinin klirens oranlarından kısmen daha fazla bilgi sağladığı bildirilmektedir (Frauchiger ve diğ erleri, 2000; Marzano ve diğ erleri, 1998; Sari ve diğ erleri, 1999; Soldo ve diğ erleri, 1997). İ trarenal RI, piyelonefritli hamile hastalarda piyelonefriti olmayan hamile kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Keogan ve diğ erleri, 1996). Biyopsi ile ilişkili çalışmalar bu bulguları doğrulamı  ve cesaret verici sonuçlarla çeşitli böbrek tıbbi hastalıkları arasında ayırım yapmak için intrarenal RI'nin kullanım rolü değerlendirmektedir (Platt ve diğ erleri, 1990; Platt ve diğ erleri, 1991). Bu nedenle, böbrek hastalığı olduğu bilinen hastalarda tek taraflı obstruksiyonu teşhis etmek zor olduğu ve bununla birlikte renal tıbbi hastalık genellikle iki

tarafli simetrik bir rahatsızlık olduğu bildirilmektedir (Rawashdeh ve diğeri, 2001). Daha önce yapılan çalışmalarda kronik hipertansiyon ve akut renal hasarı olan hastalarda renal vasküler direncin yüksek olduğu bildirilmektedir (Norris ve diğeri,1984; Wong ve diğeri,1989). Kronik böbrek yetmezliğı ve hipertansiyonu olan hastalarda intrarenal PI ve RI değeri­lerinin renal hemodinamik parametreler ve kreatinin klirensi gibi böbrek parametreleriyle yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir (Petersen ve diğeri,1995). Yapılan bir çalışmada renal medikal hastalığı olanlarda intrarenal RI değeri­nin yüksek olduğu bildirilmektedir (Platt ve diğeri, 1997). Bu nedenle, RI değeri­ndeki artışın medikal böbrek hastalığı ve piyelokaliektazi gibi durumlara bağıli gelişen böbrek hastalığı veya obstrüksiyonla ilişkili olduğunu ve bu özel durumların anormal RI değeri­lerini sınırlamaktadır. Akut tübüler nekrozlu bir köpekte intrarenal RI değeri­lerinin 0.73'ten daha yüksek olduğu ve etkili tedaviden sonra normale döndüğü yapılan çalışmada bildirilmektedir (Daley ve diğeri, 1994). Retrospektif bir çalışmada, spontan non-obstrüktif böbrek hastalığı olan 67 köpekte intrarenal RI seviyelerini araştırılmıştır. Bunlardan 12'inde histopatolojik veya sitolojik bulguların olduğu, 4 tanesinde glomerüler hastalığı olan veya olmayan tubulointerstisyel hastalığı olduğu, 3 tanesinde ise sadece glomerüler hastalığın olduğu tespit edilmiştir. Tubulointerstisyel hastalığı olan dört köpekten üçünün intrarenal RI değeri­leri 0.73'ten yüksekken, yalnızca glomerüler hastalığı olan üç hayvanda daha düşük değeri­ler bulunduğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, artmış intrarenal RI'nin glomerüler hastalıktan farklı olarak tubulointerstisyel hastalıkla uyumlu olduğunu bildirmektedirler (Morrow ve diğeri, 1996). İnsanlarda serum kreatinin konsantrasyonu ile intrarenal RI arasındaki korelasyonun pozitif yönlü zayıf ilişkisinin olduğu ancak proteinüri ile intrarenal RI artışı arasında ilişkili olmadığı bildirilmektedir (Platt ve diğeri, 1990; Platt, 1992). Benzer şekilde, tek tek köpek ve kedi intrarenal RI ve serum kreatinin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı, yine bu çalışmada bireysel olarak köpeklerde intrarenal RI ile idrar proteini / kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Non-obstrüktif böbrek hastalığı olan kedilerde idrar atılımı ile intrarenal RI değeri karşılaştırıldığında büyük oranda örtüşmüştür. Non-Obstrüktif böbrek hastalığını (tubulointerstisyel veya glomerüler hastalık) belirlemede intrarenal RI artışının köpeklerde duyarlılığın % 57 olduğu bildirilmektedir (Rivers ve diğeri, 1997). Başka bir çalışmada, 67 köpekte non-obstrüktif böbrek hastalığının saptanmasında artmış intrarenal RI (> 0.70) için %38'lik bir duyarlılığın olduğu, azotemik kedilerde non-obstrüktif böbrek hastalığının belirlenmesinde artmış intrarenal RI için % 90 duyarlılık olduğu ve artmış intrarenal RI değeri­nin, gri skala US sırasında pelvikoöretal dilatasyonu olan kedilerde renal obstrüksiyonun % 40 seviyesinde tespit edildiğı bildirilmektedir (Morrow ve diğeri, 1996).

Relatif renal korteks ekojenitesi daha yüksek olan köpeklerde ve kedilerde artmış intrarenal RI değerinin normal varyasyona karşın böbrek hastalığının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Spontanöz non-obstruktif renal hastalığı olan azotemik köpeklerde intrarenal RI değerindeki artışın glomeruler hastalıklardan ziyade muhtemelen aktif tubulointerstisyel hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, artmış intrarenal RI değerinin tek başına glomerüler hastalığı elimine etmede yeterli olmayacağı, intrarenal RI'in renal Doppler değerlendirmesi, non-obstruktif böbrek hastalığı olan azotemik köpeklerde ve kedilerde yardımcı bir tanı tekniği olarak yararlı olabilmekte, özellikle de gri skalalı Ultrasonografi bulgularının kesin olmadığı durumlarda kullanılmaktadır. İntrarenal RI değerindeki artışlar ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda hasarın şiddetinin değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. İntrarenal RI değeri, non-obstruktif böbrek hastalığı olan köpeklerde ve non-obstruktif veya obstruktif böbrek hastalığı olan kedilerde tedavi uygulamasından sonra normale dönebileceği bildirilmektedir (Rivers ve diğerleri, 1997).

2.6.6. Renal Neoplasiler

Renal Doppler Ultrasonografi, renal kitlelerin büyük çoğunluğunu temsil eden basit kistlerin tanısında gri skala Ultrasonografiye herhangi bir katkı sağlamamaktadır. Bunun aksine, septum kistlerinin veya diğer katı bileşenlerin varlığında Doppler Ultrasonografi kullanılarak kan akış spektrumu belirlenememektedir. Malign renal neoplasilerde, arteriovenöz orjinli neovaskülarizasyonun hemodinamik özellikleri ile ilişkili yüksek hızlı ve düşük dirençli bir arteriyel akım spektrumu ve bunların neden olduğu yüksek basınç farkı görülebilmektedir. Bening neoplasilerde spesifik olmayan ölçülebilir Doppler akış spektrumu bildirilmektedir. Böbrek hücre karsinomlarından elde edilen kan akımı örneklerinin abdominal aortadaki kan akımına benzer akış hızına sahiptir. Malign renal neoplazi ve özellikle renal hücreli karsinomlar vasküler ve özellikle venöz damarlarda invazyon yapmaktadırlar. Renal ven veya inferior vena kavanın lümenindeki trombüs, kan akışını engellemesi nedeniyle bölgede kan akımını belirtisi olan renk değişimlerinin oluşumunu önlemektedir. Bening hemorajik trombüsün aksine, neoplastik trombüste kan akış sinyalleri Doppler Ultrasonografi ile belirlenebilmektedir. Renal venin tromboza bağlı tıkanması durumunda Doppler Ultrasonografi yardımıyla intrarenal arterlerde düşük, sıfır veya bazal değerin altında diyastolik volüm tespit edilmektedir ve bu durum yüksek kan akımını ifade etmektedir. Renal Doppler Ultrasonografi, renal parankimal

kitleler gibi dolaşım sisteminde yer alan kitlelerin tespitinde kullanılmaktadır. Doppler sistem veya vasküler akım spektrumu yardımıyla dolaşımdaki tümöral neoplasilerin belirlenerek, pıhtı veya parçacık gibi non-neoplastik yapılardan ayrımı yapılmaktadır. Bununla birlikte, derin lokalizasyonda olan veya çok küçük lezyonlarda, cihaz veya probun frekansının optimum seviyede ayarlanmadığı durumlarda bu tür yapıların Doppler sinyallerinin gözlenmeyebileceğı bildirilmektedir (Kier ve diğlerleri, 1990; Ramos ve diğlerleri,1988).

2.7. Köpeklerde Böbrek Hasarlarında Tanı Yöntemleri

Kedi ve köpeklerde böbrek hastalıkları prevalansı %7 ile %20 arasında değışmektedir (Lund ve diğlerleri, 1999). böbrek hasarının tespitinin erken evrede yapılması tedavi ve prognoz açısından önem arz etmektedir. Böbrek hasarının tespitinde glomeruler filtrasyon hızının ölçülmesi (GFR) en önemli testlerden birisi olmasına rağmen test için zamanın uzun olması ve iş gücünün fazla olmasından dolayı günlük kullanımda pratiğı olmamaktadır (Haller ve diğlerleri, 1998; Kerl ve Cook, 2005). Böbrek hasarının tespitinde yaygın olarak kullanılan kan üre azotu (BUN) ve serum kreatin biobelirteçleri uygulamada pratik olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllükte eksikliğı bulunmaktadır ve ancak renal hasarın %75 civarında olduğıunda bu değışlerde değışim görülmektedir (Braun ve diğlerleri, 2003; Bovée ve diğlerleri, 1979; Hokamp ve Nabity, 2016).

2.7.1. Serum Kreatin

Serum kreatin düzeyleri GFR fonksiyonunun belirlenmesinde en yaygın kullanılan biyobelirteçlerden biri olup GFR ile ters orantılı şekilde artarak böbrek fonksiyon kaybının %50-60 olduğıunda referans aralıkların üzerine çıkabilmektedir (Bovée ve diğlerleri, 1979; Finch ve diğlerleri, 2014). Serum kreatin seviyeleri bireysel farklılıklar göstermesinden dolayı spesifitesi düşüktür ve geniş referans aralıklarında değışlendirilmektedir (Baral ve diğlerleri, 2014; Ruaux ve diğlerleri, 2012; Pagitz ve diğlerleri, 2007). Kedi ve köpeklerde serum kreatin seviyelerinin haftalık veya aylık değışleri referans aralıkta olsa bile bu değışlerdeki hafif değışiklikler böbrek fonksiyonunda bir azalmanın göstergesi olabilmektedir. Bu durumda serum kreatin ölçümlerinin belirli aralıklarda tekrarlanması böbrek fonksiyonunun

değerlendirilmesinde önem arz etmektedir (Hokamp ve diğerleri, 2016). Serum kreatin seviyelerinin kas kütlesinden etkilenmesinden dolayı gediatrik veya kaşektik hastalarda kas kaybına bağlı olarak azalma görülebilmektedir. Hastalarda GFR fonksiyonu serum kreatinle değerlendirilirken aynı zamanda kilo kaybının da göz önüne alınması gerekmektedir. Bu nedenle böbrek hastalığı olan hastalarda kilo kaybının da olması durumunda serum kreatinin duyarlılığı azalmaktadır (Hall ve diğerleri, 2014; Hokamp ve diğerleri, 2016).

2.7.2. Simetrik Dimetilarjinin

Simetrik Dimetilarjinin (SDMA) böbrekler tarafından atılan ve tekrar kullanımı için böbreklerden emilmeyen metillenmiş arjinin türevi bir amino asittir (Kakimoto ve Akazawa, 1970). Sağlıklı kedi ve köpeklerde SDMA referans değeri $\leq 14 \mu\text{g/dL}$ olduğu bildirilmektedir (Relford ve diğerleri, 2016). Kedi ve köpeklerde SDMA değeri GFR'nin endojen bir biyobelirteci olup GFR ile ilişkisi serum kreatine benzer özellikte göstermektedir ve kedi ve köpeklerde böbrek hasarının değerlendirilmesinde IRIS kriterlerine dahil edilmiştir (Braff ve diğerleri, 2014; Nabity ve diğerleri, 2015). Yapılan çalışmalarda SDMA'nın renal fonksiyonda azalmayı erken tespit etmede kullanılabileceği ve kronik renal yetmezliklerde erken tanı içi avantaj sağlayabileceği bildirilmektedir (Hall ve diğerleri, 2014; Nabity ve diğerleri, 2015; Pelander ve diğerleri, 2019). Köpeklerde SDMA renal hasarın belirlenmesinde serum kreatine göre daha iyi bir belirteç olup seri ölçümlerde klinik bir önemin olması için ölçümler arasındaki farkın $6 \mu\text{g/dL}$ 'den fazla olması gerektiği bildirilmektedir (Kopke ve diğerleri, 2018). Serum kreatininle kıyaslandığında SDMA vücut kas kitlesinden etkilenmemektedir ve bundan dolayı geriatrik ve kaşektik hastalarda böbrek fonksiyonun değerlendirilmesinde serum kreatinine göre avantaj sağlamaktadır (Braff ve diğerleri, 2014; Hall ve diğerleri, 2015). Bununla birlikte diabetes mellitus, neoplazi (lenfoma) ve nefrolityaz gibi hastalarda SDMA değerinde değişiklikler olabileceği bildirilmektedir (Langhorn ve diğerleri, 2018). Kanin Viseral Leishmaniasisli köpeklerde SDMA ile ilgili yapılan çalışmada SDMA'nın azotemili ve non-azotemili KVL'li köpeklerde farklılık gösterdiği, non-azotemili köpeklerin %26'sında SDMA artışı tespit edilirken, azotemili köpeklerde ise %83,3'ünde SDMA artışının tespit edildiği bildirilmektedir (Giapitzoglou ve diğerleri, 2020). Kanin Viseral Leishmaniasisli köpeklerde SDMA'nın hastalarda evre ayırımı yapmada yetersiz olduğu ve ilave parametrelerde değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Gultekin ve diğerleri, 2023).

2.7.3. Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin

Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin (NGAL), glomerüler ve tübulointerstisyel hasarın klinik olarak tespit edilmesine olanak sağlayan bir idrar biyobelirtedir. Sağlıklı hayvanlarda düşük molekül ağırlığına sahip protein olan NGAL, glomerüler membranı serbestçe geçerek böbreklerin proksimal tübüller tarafından neredeyse tamamen geri emilmektedir (Hokamp ve Nabity, 2016; Hokamp ve diğerleri, 2016). Serum kreatin ile NGAL'lin kıyaslanması şeklinde yapılan çalışmalarda NGAL'in serum kreatine göre daha iyi bir renal hasarı biyobelirtici olduğu, kreatine göre daha erken böbrek hasarının belirlenmesine olanak sağladığı bildirilmektedir (Zhou ve diğerleri, 2014). Bu durum böbrek hasarının takip edilmesinde ve tedavinin değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır. Tüm bunların yanında ekstrarenal hastalıklarda (Alt idrar yolu hastalıkları) da NGAL seviyesinde artışın görülmesi dezavantaj olarak gösterilmektedir (Cianciolo ve diğerleri, 2016).

2.7.4. GGT

GGT, proksimal renal tubular epitelyal hücrelerinde bulunan fırça kenarlı bir enzim olup tübüller hasarlarda idrara salınmaktadır. Plazma GGT moleküler yapısının büyük olmasından dolayı glomerüler membrandan serbestçe süzülmez; bu nedenle, glomerüler bariyer sağlam olduğu sürece idrarda GGT konsantrasyonlarındaki artış tübüller hasarı göstermektedir (Ilchyshyn ve diğerleri, 2019). Kedi ve köpeklerde plazma veya serumda GGT analizi yapan cihazlar idrarda da GGT analizi yapabilmektedir ve sağlıklı hayvanlarda idrarda GGT düzeyleri düşük seviyede bulunmaktadır (Ilchyshyn ve diğerleri, 2019). Akut renal hasarın belirlenmesinde ve yapılan tedavinin izlenmesinde GGT ölçümleri kullanılabilmektedir (Brunker ve diğerleri, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma Dizaynı ve Grupların Oluşturulması

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine muayenene amacıyla getirilen ve KVL' li olduğu tespit edilen 46 enfekte hayvan ve Klinik durumu iyi, aşılama veya kontrol amacıyla getirilen 10 sağlıklı köpek olmak üzere toplamda 56 hayvan (1-8 yaş) çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan enfekte hayvanlar enfekte grup altında allopurinol uygulandı ve sağlıklı gruplar ise allopurinol uygulamasına göre 2 gruba ayrıldı. Çalışmamızda yer alan gruplar Tablo 1'de gösterilmektedir. Kanin viseral leishmaniozis hastalığının teşhisi için ELISA prensibi yöntemiyle çalışan hızlı test kitinden (Snap-leishmania) yararlanıldı. Ayrıca ko-enfekte durumun ayrımı için yine ELISA prensibiyle çalışan hızlı test kitinden (SNAP 4DX) yararlanıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta hayvanlar genel olarak;

1) 1 yaşın altında immatur veya 8 yaş üzerinde olmama (gediatrik olması ve sistemik hastalıklara yatkın olması), 2) KVL ile ilişkili klinik ve patolojik değişikliklere sahip olma (alopesi, epistaksis, generalize lenf büyümesi, ornikogrofozis, keratokonjunktivitis, göz ve çevresinde ülseratif eksfoliyatif dermatit, kulak uçlarında dermatit ve ülserler, dermatolojik lezyonlar) dahil edildi. Bununla birlikte 1) gebe ve laktasyon döneminde olan, 2) daha öncesinde leishmaniozis'e yönelik sağıltım uygulamaları yapılan veya devam eden, 3) kronik karaciğer hasarı veya konjestif kalp yetmezliği olan, daha öncesinde kronik renal hasar sağıltımı uygulanan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Sağlıklı gruplarda ise 1 yaşın üstünde olan, en az üç kez karma aşıları veya yıllık rapelleri yapılmış, düzenli olarak iç-dış parazit ilaç uygulaması yapılan, klinik ve hematolojik parametrelere göre sağlıklı görülen köpekler dahil edildi.

Çalışmaya alınan hasta hayvanlar ve sağlıklı hayvanların sahipleri yapılan uygulamalar ile ilişkili bilgilendirilip, onayının alınarak ve hasta sahipleri tarafından bilgi onam

formunun imzalanmasından sonra çalışmaya dahil edildi. Ayrıca Üniversitemizin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli izin belgesi alındı.

Çalışma gruplarında enfekte hayvanlar allopurinol uygulamasına göre tek gruba (n:46) ayrıldı. Sağlıklı gruplar ise allopurinol uygulamasına göre 2 alt gruba (n:5) ayrıldı. Enfekte grupta allopurinol uygulamasının renal rezistif indeks, NGAL ve SDMA üzerinde etkilerinin belirlenmesi ve genel olarak allopurinolün renal arterial damar direncine etkisi tespit edildi. Sağlıklı 2 gruptan bir tanesine de allopurinol uygulanıp sağlıklı hayvanlarda allopurinolün renal arterial damar direncine etkisi tespit edildi.

Tablo 1. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre dağılımı.

Gruplar	Allopurinol uygulaması	Diğer uygulamalar	N
Enfekte grup-I	10 mg/kg, günde iki kez, 6 ay süre	Uygulanmadı	46
Sağlıklı grup-II	10 mg/kg, günde iki kez, 6 ay süre	Uygulanmadı	5
Sağlıklı grup-III	Uygulanmadı	Uygulanmadı	5

3.2. Yöntem

3.2.1. Allopurinol Uygulaması

Kanin visceral leishmaniosis'li hastaların tedavisinde allopurinolün olumlu etkisinin gösterildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre enfekte hayvanlara Allopurinol (10 mg/kg) uygulamasının klinik bulguları uzun süreli iyileştirdiği ve bu durumun sağlanabilmesi için günde iki kez 6 ile 12 ay süreyle kullanılması gerektiği bildirilmektedir (Dias ve diğerleri, 2020; Miro ve diğerleri, 2009). Çalışmamızda enfekte grup olan grup-I hayvanlara 10 mg/kg dozda, 12 saat arayla ve 6 ay süreyle ve sağlıklı gruptaki grup-III

hayvanlara 10 mg/kg dozda, 12 saat arayla 4 ay allopurinol uygulaması yapıldı. Allopurinol uygulaması süreç boyunca hasta sahibi tarafından uygulandı. Allopurinol uygulamasından hemen önce renal rezistif indeks ölçülüp, NGAL, SDMA ölçümleri için serum örnekleri alındı. Bunu takiben sağaltımın 30. günü, 60. gün, 90. gün ve 120. günde renal rezistif indeks, NGAL, SDMA ölçümleri yapıldı. Ayrıca farklı evrelerdeki hastarda hasta başına her uygulamada en az 4 kez sistol ve diyastol kan basıncı ölçülerek ortalama değer alındı ve sağaltım prosedürlerinin tansiyon üzerine etkisi belirlendi. Enfekte gruplarda ve sağlıklı gruplarda 0. gün, 30. gün, 60. gün, 90. gün ve 120. günde tansiyon ölçümü yapıldı.

3.2.2. Ultrasonografik Değerlendirme

Teşhis ve sağaltım amacı ile kliniğe getirilen köpeklerin çalışmaya dahil edilmesi durumunda örnekleme işlemlerinden hemen sonra köpekler fakültemiz bünyesinde bulunan görüntüleme birimine alınarak ultrasonografik değerlendirmeye alındı. Bu kapsamda hayvanların ultrason işlemlerine başlamadan önce en az 3 saat açlık durumunda bulunmalarına dikkat edilerek bünyemizde bulunan 7 MHz proba (Esotee, Amerika) renal ultrasonografik değerlendirme işlemleri gerçekleştirildi. Doppler ultrasonografi yapılmadan önce böbrek ultrasonografisi yapılarak böbreklerin büyüklüğü, şekli ve ekojenitesi hakkında kayıtlar tutuldu. Akabinde interlobuler ve arkuak arterlerin dopler görüntüleri alınarak kan dolumu tespit edildi ve uzun eksende 60° derece açı sağlanarak ortalama resesif indeks ve pulzatif indeks değerleri ölçüldü. Ölçümlerin tekrarı ise kan örnekleme işlemleri için hastanın kliniğimize her ziyaretinde (0. gün, 30. gün, 60. gün, 90. gün ve 120. günde) tekrarlanıp kayıt altına alındı.



Resim 1. Doppler Ultrason ile RI ve PI değerlerinin ölçülmesi.



Resim 2. Çalışma hayvanlarında örnekleme işlemleri ve analizler.

3.2.3. Kan ve idrar örneklerinin toplanması

Hasta ve sağlıklı köpeklerin Vena cephalikalarından sağaltım öncesi (0.gün), sağaltım sonrası (30. gün, 60. gün, 90. gün, 120. gün) toplanan kan örnekleri lityum heparin (4 ml), ve EDTA (2 ml) içerikli tüpler ile boş serum (8 ml) tüplere uygun şekilde aktarıldı. Ayrıca sağaltım öncesi (0.gün), sağaltım sonrası (30. gün, 60. gün, 90. gün, 120. gün) steril kaba 10 ml idrar örneği alınarak idrar stripti ile dansite, kreatin, protein ve mikroadbumin düzeyleri değerlendirildi. İdrarın bekletilmesine bağlı oluşabilecek olumsuz durumların önüne geçilmesi amacıyla alınan idrar örneğinin fakültemiz bünyesinde analizi gerçekleştirildi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi bünyesinde bulunan Merkez

Laboratuvarı'nda heparinli tüpte toplanan kan örneklerinden tam kan ve tam biyokimya analizleri [Glukoz (mg/dL), ALT (IU/L), AST (IU/L), ALP (IU/L), GGT (IU/L), albumin (g/dL), total protein (g/dL), total bilirubin (mg/dL), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL)] ilgili cihazlarda [(Diatron Abacus Vet5, Macaristan) ve (Randox Daytona, Simre Medikal, Türkiye) kan alım işleminden hemen sonra gerçekleştirildi. SDMA analizleri ELİSA yöntemi ile (Canine SDMA ELISA kits, BT-LAB, China) analizleri yapıldı. Sağlıklı köpeklerde SDMA referans değeri <14 µg/dL olarak belirlenmiştir (Relford ve diğerleri, 2016). NGAL biyomarkırı canine NGAL ELISA Kit (Canine NGAL ELISA kits, BT-LAB, China) testi kullanılarak ölçümü gerçekleştirildi. Plasma NGAL seviyesi sağlıklı köpeklerde 10.7 ng/mL değeri altı referans olarak belirlendi (Steinbach ve diğerleri, 2014).



Resim 3. SDMA ve NGAL analizlerinin ELISA test kiti ile yapılması.

3.2.4. İstatiksel Analizler

Tüm gruplarda bulunan hayvanlara ait ölçümlerden elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve homojeniteleri kontrol edildi. Bu kapsamda normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik transformasyon işlemleri uygulandı ve verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Ultrason görüntülerinden elde edilen veriler ile hematolojik biyokimyasal verilerin korelasyonları spearman korelasyonu ile gruplar arasında aynı ölçüm günlerinde şekillenen farklılıkların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ANOVA, gruplardaki ölçümlerin 0. güne göre farklılıklarının belirlenmesinde ise Friedman's testinden yararlanıldı. Analizlerin tümünde *p* değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edilip tümü SPSS 29.0 (IBM, Amerika) programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1.Demografik Bilgiler ve Klinik Bulgular

Çalışmamızda enfekte grupta 46 hasta ve sağlıklı grupta 10 hayvan olmak üzere toplamda 56 hayvan yer aldı. Kanin viseral leishamnaisis tespit edilen enfekte gruptaki hayvanlar grup-I (n:46) , Sağlıklı grupta olup allopurinol uygulanan kontrol grubundaki hayvanlar grup-II (n:5) ve sağlıklı grupta olup allopurinol uygulanmayan hayvanlar grup-III'ü (n:5) oluşturdu. Enfekte gruptaki hayvanların yaşları 18 aylık yaş ile 66 ay yaş aralığında değişmekte olup ortalama $4,8 \pm 2,1$ iken sağlıklı grupta yer alan hayvanlar 12 ay ile 48 ay yaş aralığında olup ortalama $3,2 \pm 1,1$ yaşlara sahip hayvnaalar yer aldı. Enfekte grubunda yer alan hayvanların %39,13 (18) dişi ve %60,87 (28) erkek hayvandan oluşmaktadır. Enfekte köpeklerden 10 Golden Retriever, 7 tanesi Alman çoban köpeği, 4 tanesi Terrier, 6 Rottweiler, 5 tanesi Pug, 2 tanesi av köpeği ve 12 tanesi melez ırktan oluşmaktadır. Sağlıklı grupta yer alan hayvanların %40 (4) dişi, %60 (6) erkek hayvandan oluşmaktadır. Sağlıklı grupta yer alan hayvanların 5 tanesi Golden Retriever, 5 tanesi melez ırktan oluşturuldu. Enfekte grupta yer alan hastaların illere göre dağılımına bakıldığında 7 hasta İzmir-Urla, 4 hasta İzmir-Seferihisar, 7 hasta İzmir/Merkez, 10 hasta Aydın/Kuşadası, 3 hasta Aydın/Didim, 4 hasta Denizli/Merkez, 4 hasta Aydın/Nazilli, 3 hasta Muğla/Milas, 4 köpek Aydın/Merkez yer almaktadır. Enfekte hayvanlardan 8 tanesinde yüksek ateş (>39.5) tespit edildi. Hastalardan 22 tanesinde lenfedenopati, 14'ünde püstüler dermatit, 4 hastada topallık, 12 hastada alopesi, 16 hastada onikogrifozis, 2 hastada epistaksis, 12 hayvanda kaşeksi, 6 hayvanda mukozal membranlarda solgunluk, 13 hayvanda kulak uçlarında eksolyatif dermatit, 2 hayvanda üveitis/keratokonjunktivitis, 3 hastada gastroenteritis tespit edildi. Laboratuvar bulgularında hematolojik olarak değerlendirildiğinde 6 hastada anemi, 9 hastada lökositosis (2 tanesinde şiddetli), 7 hasta da trombositopeni, 4 hastada pansitopeni, 8 hastada hipoalbumemi tespit edildi. Çalışmada yer alan enfektif hayvanların 30. günde klinik bulgularında çok fazla düzelme tespit edilmedi. 60. gününden itibaren alopesi durumlarının düzelmeye başladığı, eksolyatif dermatitlerin ileri düzeyde ortadan kalktığı ve kaşektik hayvanların kilo seviyesinin normale yaklaştığı gözlemlendi. Tedavi sonrası 120. günde klinik bulgularda ciddi derecede iyileşmeler görüldü. Kontrol grubundaki allopurinol

uygulanan hayvanlarda allopuriol uygulaması sürecinde herhangi bir anormal klinik bulgu gözlenmedi ve hayvanların genel durumu iştahının iyi olduğu gözlenildi.



Resim 4. Çalışmaya dahil edilen enfekte köpeklerin klinik görünümü.

4.2. Laboratuvar Bulguları

Tez çalışması kapsamında 120 gün boyunca incelenen tüm hayvanların hematolojik verilerine ait tanımlayıcı istatistikleri, aynı gruptaki hayvanların 0. gün'e göre değişimleri ve benzer ölçüm günlerindeki gruplar arasındaki farklılıkları tablollaştırıldı (Tablo 2). Bu kapsamda WBC sayılarının 90. gün ölçümlerinin enfekte grup (Grup 1) ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yükseldiği ancak 120. gün ölçümlerinde ise bu farklılığın ortadan kalktığı belirlendi. Her bir gruptaki WBC sayılarının ise 0. güne kıyasla 90. ve 120. günlerde anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edildi ($p<0,01$). Lenfosit (LYM) sayılarında ise grup içi farklılıkların değişen derecelerde tüm ölçüm zamanlarında bulunduğu tespit edildi. Özellikle 30., 60. ve 120. gün ölçümlerinde grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında anlamlı değişimler bulunduğu belirlendi. Zamana bağlı değişimler göz önüne alındığında ise allopurinol uygulaması yapılan enfekte grup 1 ve sağlıklı grup 2 hastalarında zamana bağlı değişimlerin dikkat çekici olduğu bu değişimlerin grup 1'deki köpeklerde 0. güne karşın 30. ve 60. günlerde artış yönlü değişimler şeklinde dikkati çektiği belirlendi. Grup 2 de bulunan hayvanlarda ise 0. üne kıyasla 90. günde anlamlı düzeyde bir azalmanın bulunduğu dikkati çekti ($p<0,001$). Monosit sayılarında meydana gelen değişimler değerlendirildiğinde grup1 de bulunan enfekte hayvanlarda 30. günden başlamak üzere 60., 90., ve 120. günlerde grup 2 ve grup 3 deki hayvanlara kıyasla anlamlı derece düşük olduğu belirlendi. Bununla birlikte zamana bağlı değişimlerde her üç grupta bulunan hayvanların MON sayılarının 90. ve 120. günlerde anlamlı

düzeyde ($p<0,05$) artış gösterdiği tespit edildi. Nötrofil sayılarında da benzer değişimlerin bulunduğu ve bu değişimlerin gruplar arası değerlendirmede özellikle 30., 60., ve 90. günlerde grup 1 ile grup 2, ve grup 3 arasında bulunduğu ve enfekte hayvanların nötrofil sayılarının diğer 2 gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Grup 1 de bulunan köpeklerin nötrofil sayılarının 30. 90. ve 120. günlerde sağaltımın başlangıcına kıyasla anlamlı yüksek seyrettiği grup 2 ve 3 de bulunan hayvanlarda ise bu değişimlerin 0. güne göre kıyasla 90. ve 120. günlerde bulunduğu görüldü. Enfekte hayvanların tümünde belirgin anemi duruu gözlemlenmemiş olsa da tüm ölçüm günlerinde sağlıklı hayvanlara kıyasla eritrosit (RBC) sayılarının anlamlı derecede düşük seyrettiği tespit edildi. Zamana bağlı her bir grupta ayrı ayrı meydana gelen değişimler değerlendirildiğinde ise 0. güne kıyasla grup 1 de 60. ve 90 günlerde anlamlı artışların bulunduğu grup 2 ve 3' de yalnızca 120. günde ılımlı düzeyde ancak anlamlı bir artışın varlığı dikkati çekti. Benzer değişimlerin HGB ve HCT seviyelerine de yansıdığı gözlemlendi. Trombosit (PLT) sayılarındaki gruplar arası farklılıklarında 30. günde başlamak üzere 60. ve 90. günlerde enfekte grup 1' de bulunan köpeklerde anlamlı düzeyde düşük seyrettiği tespit edildi. Benzer grup içi değişimlerin PCT ve MPV düzeylerinde de gözlemlendiği ancak buradaki değişimlerin artış yönlü olduğu belirlendi. Zamana bağlı değişimler göz önüne alındığında ise tüm gruplarda PLT sayılarının 0. güne göre 60., 90. ve 120. günlerde anlamlı düzeyde artış gösterdiği belirlendi.

Tablo 2. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre hemogram sonuçları.

Parametre	Grup	Zaman (Ortalama Değer ± Standart Hata)				
		0. gün	30. gün	60. gün	90. gün	120. gün
WBC (10 ⁹ /l)	Grup 1	11,20±0,82 ^x	12,80 ±1,18	13,29 ±0,68	14,53 ±0,42 ^{ya}	19,03 ±1,00 ^y
	Grup 2	10,66±0,55 ^x	11,42±0,54	13,29±0,00	13,79±0,02 ^{yb}	15,79±2,01 ^y
	Grup 3	10,33±0,67 ^x	10,83±0,67	13,29±0,00	13,65±0,02 ^{yb}	13,65±0,02 ^y
LYM (10 ⁹ /l)	Grup 1	2,71±0,30 ^{xa}	3,81 ±0,33 ^{ya}	2,95 ±0,06 ^{ya}	2,21 ±0,14 ^a	1,95 ±0,16 ^a
	Grup 2	3,20±0,30 ^x	5,66±0,05 ^b	3,41±0,01 ^b	1,27±0,06 ^{yb}	3,24±0,11 ^b
	Grup 3	4,39±0,78 ^b	5,99±0,05 ^b	3,49±0,011 ^b	1,45±0,23	3,93±0,10 ^b
MON (10 ⁹ /l)	Grup 1	0,52 ±0,07 ^x	0,49 ±0,05 ^a	0,4825 ±0,01 ^a	0,71 ±0,04 ^{ya}	1,59 ±0,17 ^{ya}
	Grup 2	0,61±0,01 ^x	0,68±0,01 ^b	0,53±0,00 ^b	1,17±0,01 ^{yb}	3,96±0,07 ^{yb}
	Grup 3	0,5±0,12 ^x	0,71±0,01 ^b	0,54±0,01 ^b	1,25±0,01 ^{yb}	4,41±0,06 ^{yb}
NEU (10 ⁹ /l)	Grup 1	7,67 ±0,73 ^x	9,19 ±0,64 ^{ya}	7,82 ±0,36 ^a	9,45±0,27 ^{ya}	12,81 ±0,74 ^y
	Grup 2	7,48±0,31 ^x	7,99±0,03 ^b	6,63±0,03 ^b	8,89±0,02 ^{yb}	11,95±1,96 ^y
	Grup 3	7,45±0,11 ^x	7,71±0,00 ^b	7,54±0,00 ^b	7,25±0,01 ^{yb}	5,41±0,06 ^y
RBC (10 ¹² /l)	Grup 1	5,73±0,29 ^{xa}	6,26 ±0,19 ^a	7,14 ±0,07 ^{ya}	7,57 ±0,09 ^{ya}	5,58 ±0,48 ^a
	Grup 2	7,08±0,59 ^x	5,39±0,02	7,54±0,01 ^b	8,19±0,02 ^b	7,61±0,17 ^{yb}
	Grup 3	7,33±0,29 ^{xb}	5,23±0,02 ^b	7,62±0,01 ^b	8,30±0,02 ^b	8,70±0,16 ^{yb}
HGB (g/dl)	Grup 1	11,17 ±0,52 ^x	11,95 ±0,37 ^a	13,68 ±0,15 ^{ya}	15,11 ±0,30 ^{ya}	11,92 ±0,76 ^a
	Grup 2	13,19±0,99 ^x	9,92±0,06 ^b	13,59±0,00 ^b	18,72±0,10 ^b	12,13±0,27 ^{yb}
	Grup 3	12,83±0,23	9,56±0,05 ^b	13,57±0,00 ^b	19,36±0,09 ^b	12,49±0,19 ^b
HCT (%)	Grup 1	37,08 ±1,86 ^x	40,53 ±1,21 ^a	46,33 ±0,53 ^{ya}	47,54 ±0,63 ^y	40,41 ±1,43
	Grup 2	34,11±1,66 ^x	33,91±0,18 ^b	48,36±0,06 ^{yb}	47,38±2,47 ^y	34,27±3,23
	Grup 3	35,14±1,13	32,75±0,17 ^b	48,72±0,05 ^b	46,60±2,90	43,16±5,17
MCV (fl)	Grup 1	66,63 ±1,07 ^x	67,78 ±0,67 ^{ya}	66,32 ±0,30 ^a	66,25 ±0,31 ^a	66,71 ±0,57 ^a
	Grup 2	65,25±0,70 ^x	66,05±0,05 ^b	68,98±0,07 ^b	63,62±0,07 ^b	59,43±0,20 ^{yb}
	Grup 3	65,44±0,99 ^x	65,75±0,04 ^b	69,45±0,07 ^b	63,15±0,07 ^b	58,14±0,18 ^{yb}
MCH (pg)	Grup 1	19,84 ±0,35 ^{xa}	19,58 ±0,22 ^a	19,38 ±0,18 ^a	20,38 ±0,28 ^a	21,58 ±0,32 ^{ya}
	Grup 2	21,76±1,14 ^x	18,52±0,03 ^b	17,55±0,05 ^{yb}	23,90±0,10 ^b	25,66±0,11 ^b
	Grup 3	21,99±0,82 ^b	18,33±0,03 ^b	17,23±0,05 ^b	24,52±0,09 ^b	26,38±0,08 ^b
MCHC (g/dl)	Grup 1	30,17 ±0,41 ^x	29,43 ±0,25 ^a	29,23 ±0,28 ^a	30,64 ±0,46 ^a	33,34 ±0,95 ^{ya}
	Grup 2	32,14±0,57 ^x	27,66±0,05 ^b	26,00±0,09 ^{yb}	36,53±0,16 ^b	45,58±0,34 ^{yb}
	Grup 3	31,71±0,17	27,34±0,04 ^b	25,43±0,08 ^b	37,57±0,15 ^b	47,74±0,31 ^b
RDW (%)	Grup 1	16,81±0,36 ^x	16,40 ±0,20 ^a	15,81 ±0,06 ^a	15,23 ±0,11 ^{ya}	14,83 ±0,16 ^{ya}
	Grup 2	16,92±0,05 ^x	17,48±0,03 ^b	15,83±0,00 ^{yb}	16,48±0,03 ^b	12,87±0,05 ^{yb}
	Grup 3	17,38±0,30 ^x	17,68±0,03 ^b	15,84±0,00 ^{yb}	16,70±0,02 ^a	12,52±0,05 ^{yb}
PLT (10 ⁹ /l)	Grup 1	241,29±22,67 ^x	288,62 ±19,73 ^a	339,65 ±11,96 ^{ya}	439,17 ±30,63 ^{ya}	913,01 ±82,83 ^y
	Grup 2	256,03±17,10 ^x	307,97±0,54 ^b	371,98±0,90 ^{yb}	816,15±10,45 ^{yb}	936,61±217,82 ^y
	Grup 3	256,43±20,49 ^x	311,38±0,49 ^b	377,68±0,82 ^{yb}	882,67±0,23 ^{yb}	522,00±94,22 ^y
PCT (%)	Grup 1	0,25 ±0,03 ^x	0,28 ±0,02 ^a	0,49 ±0,03 ^{ya}	0,39 ±0,03 ^a	1,06 ±0,11 ^{ya}
	Grup 2	0,26±0,02 ^x	0,33±0,00 ^b	0,88±0,01 ^{yb}	0,73±0,01 ^{yb}	0,62±0,05 ^{yb}
	Grup 3	0,27±0,03 ^x	0,34±0,00 ^b	0,94±0,01 ^{yb}	0,80±0,01 ^b	0,92±0,04 ^{yb}
MPV (fl)	Grup 1	9,78 ±0,23 ^x	9,78 ±0,13 ^a	9,96 ±0,15 ^a	9,15 ±0,04 ^{ya}	8,89 ±0,16 ^{ya}
	Grup 2	9,02±0,13 ^x	9,53±0,01 ^{yb}	11,69±0,05 ^{yb}	9,48±0,01 ^b	6,77±0,06 ^b
	Grup 3	8,87±0,08 ^x	9,49±0,01 ^b	12,00±0,04 ^{yb}	9,54±0,01 ^b	6,40±0,05 ^b

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen değerler ilgili zaman diliminde istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

^{x,y}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler 0. güne göre istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

Tablo 3. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre biyokimya sonuçları.

Parametre	Grup	Ortalama değer $\pm$ Standart Hata				
		0. gün	30. gün	60. gün	90. gün	120. gün
Glikoz (mg/dl)	Grup 1	90,3 $\pm$ 2,58 ^x	91,3 $\pm$ 1,55 ^{ay}	90,5 $\pm$ 0,97 ^a	89,62 $\pm$ 0,91 ^a	72,50 $\pm$ 0,88 ^y
	Grup 2	84,1 $\pm$ 2,12	84,2 $\pm$ 2,12 ^b	84,1 $\pm$ 2,13 ^b	84,15 $\pm$ 2,12 ^b	84,15 $\pm$ 2,12
	Grup 3	102,1 $\pm$ 0,30	102,09 $\pm$ 0,3 ^b	102,1 $\pm$ 0,30 ^b	102,09 $\pm$ 0,30 ^b	102,09 $\pm$ 0,30
ALT (U/L)	Grup 1	68,42 $\pm$ 8,01 ^x	116,0 $\pm$ 17,4 ^{ay}	91,2 $\pm$ 6,83 ^{ay}	60,91 $\pm$ 4,49 ^a	47,31 $\pm$ 1,57 ^a
	Grup 2	52,2 $\pm$ 11,69 ^x	52,2 $\pm$ 11,70 ^{by}	52,2 $\pm$ 11,70 ^b	52,18 $\pm$ 11,69 ^b	52,18 $\pm$ 11,69 ^b
	Grup 3	145,1 $\pm$ 0,81 ^x	145,1 $\pm$ 0,81 ^{by}	145,1 $\pm$ 0,8 ^b	145,05 $\pm$ 0,80 ^b	145,05 $\pm$ 0,80 ^b
AST (U/L)	Grup 1	61,2 $\pm$ 7,54 ^x	66,3 $\pm$ 2,14 ^{ay}	48,86 $\pm$ 2,13 ^a	36,04 $\pm$ 4,16 ^y	47,42 $\pm$ 2,53 ^a
	Grup 2	52,4 $\pm$ 4,10 ^x	77,76 $\pm$ 0,32	40,15 $\pm$ 0,24	24,94 $\pm$ 1,59	79,84 $\pm$ 0,90 ^{by}
	Grup 3	41,6 $\pm$ 7,29 ^x	80,0 $\pm$ 0,32 ^{by}	38,44 $\pm$ 0,24 ^b	36,20 $\pm$ 1,59	86,20 $\pm$ 0,90 ^{by}
ALP (U/L)	Grup 1	120,00 $\pm$ 19,33 ^x	75,7 $\pm$ 4,22 ^a	63,68 $\pm$ 1,88 ^{ay}	64,58 $\pm$ 4,92 ^{ay}	82,55 $\pm$ 8,34 ^a
	Grup 2	80,6 $\pm$ 17,21 ^x	60,4 $\pm$ 0,43 ^b	75,90 $\pm$ 0,34 ^b	28,14 $\pm$ 2,55 ^y	194,04 $\pm$ 3,16 ^b
	Grup 3	71,1 $\pm$ 15,15 ^x	57,4 $\pm$ 0,43 ^b	78,30 $\pm$ 0,34 ^b	19,82 $\pm$ 1,46 ^b	216,40 $\pm$ 3,16 ^{by}
GGT (U/L)	Grup 1	10,7 $\pm$ 3,78 ^{a x}	10,7 $\pm$ 0,40 ^a	5,78 $\pm$ 0,40 ^a	5,63 $\pm$ 0,58 ^a	7,27 $\pm$ 0,11 ^{ay}
	Grup 2	11,2 $\pm$ 1,72 ^x	3,5 $\pm$ 0,05 ^{by}	1,07 $\pm$ 0,13 ^{by}	7,75 $\pm$ 0,31	6,54 $\pm$ 0,02 ^b
	Grup 3	11,5 $\pm$ 1,4 ^{b x}	3,18 $\pm$ 0,05 ^{by}	0,15 $\pm$ 0,13 ^{by}	9,94 $\pm$ 0,31 ^b	6,40 $\pm$ 0,02 ^b
Albumin (g/dl)	Grup 1	2,41 $\pm$ 0,07 ^x	2,6 $\pm$ 0,03 ^a	2,86 $\pm$ 0,03 ^{ay}	2,95 $\pm$ 0,04 ^{ay}	3,16 $\pm$ 0,05 ^{ay}
	Grup 2	2,71 $\pm$ 0,12 ^x	2,4 $\pm$ 0,01 ^b	3,16 $\pm$ 0,01 ^b	3,43 $\pm$ 0,01 ^{by}	3,83 $\pm$ 0,02 ^{by}
	Grup 3	2,62 $\pm$ 0,15 ^x	2,4 $\pm$ 0,01 ^b	3,22 $\pm$ 0,01 ^b	3,53 $\pm$ 0,01 ^{by}	3,97 $\pm$ 0,02 ^{by}
TP (g/dl)	Grup 1	8,5 $\pm$ 0,33 ^{a x}	8,3 $\pm$ 0,12 ^a	7,73 $\pm$ 0,05 ^{ay}	7,73 $\pm$ 0,02 ^y	7,79 $\pm$ 0,09 ^{ay}
	Grup 2	6,9 $\pm$ 0,30 ^x	7,6 $\pm$ 0,02 ^b	8,04 $\pm$ 0,01 ^{by}	7,73 $\pm$ 0,00	8,94 $\pm$ 0,03 ^{by}
	Grup 3	5,6 $\pm$ 0,51 ^{b x}	7,4 $\pm$ 0,02 ^b	8,10 $\pm$ 0,01 ^{by}	7,73 $\pm$ 0,00 ^y	9,17 $\pm$ 0,03 ^{by}
TB (mg/dl)	Grup 1	0,4 $\pm$ 0,10 ^x	0,2 $\pm$ 0,01 ^{ay}	0,24 $\pm$ 0,01 ^{ay}	0,21 $\pm$ 0,01 ^{ay}	0,29 $\pm$ 0,02 ^a
	Grup 2	0,3 $\pm$ 0,06 ^x	0,3 $\pm$ 0,01 ^b	0,30 $\pm$ 0,00 ^b	0,14 $\pm$ 0,00 ^b	0,50 $\pm$ 0,01 ^{by}
	Grup 3	0,4 $\pm$ 0,01 ^x	0,3 $\pm$ 0,01 ^{by}	0,31 $\pm$ 0,00 ^b	0,13 $\pm$ 0,00 ^{by}	0,54 $\pm$ 0,01 ^b
Üre (mg/dl)	Grup 1	55,9 $\pm$ 11,2 ^x	49,3 $\pm$ 2,69 ^a	40,64 $\pm$ 1,52 ^a	48,74 $\pm$ 4,22 ^a	45,74 $\pm$ 3,60 ^a
	Grup 2	30,7 $\pm$ 1,75 ^x	52,2 $\pm$ 0,08 ^b	58,79 $\pm$ 0,50 ^{by}	62,95 $\pm$ 1,50 ^{by}	62,07 $\pm$ 1,29 ^{by}
	Grup 3	31,3 $\pm$ 2,66 ^x	52,7 $\pm$ 0,08 ^b	62,34 $\pm$ 0,50 ^{by}	68,58 $\pm$ 1,50 ^{by}	58,16 $\pm$ 1,29 ^{by}
Kreatin (mg/dl)	Grup 1	0,81 $\pm$ 0,09 ^x	0,9 $\pm$ 0,04 ^{ay}	0,66 $\pm$ 0,01 ^{ay}	0,72 $\pm$ 0,01 ^a	0,82 $\pm$ 0,01 ^a
	Grup 2	0,63 $\pm$ 0,03 ^x	1,0 $\pm$ 0,01 ^{by}	0,62 $\pm$ 0,00	0,71 $\pm$ 0,00 ^b	0,68 $\pm$ 0,00 ^b
	Grup 3	0,69 $\pm$ 0,07	0,72 $\pm$ 0,01 ^b	0,62 $\pm$ 0,00 ^b	0,70 $\pm$ 0,10 ^b	0,70 $\pm$ 0,20 ^b

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen değerler ilgili zaman diliminde istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

^{x,y}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler 0. güne göre istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

Biyokimyasal parametrelere göre gerçekleştirilen değerlendirmelere ait sonuçlar Tablo 3'de sunuldu. Glikoz konsantrasyonlarında gruplar arasındaki değişimlerin 30., 60., ve 90.

günlerde şekillendiği tespit edildi. Bu kapsamda allopurinol kullanılan sağlıklı hayvanların glikoz seviyelerinin sağlıklı kontrol (grup 3) ve enfekte (grup 1) gruplarda bulunan hayvanlara kıyasla anlamlı düzeyde düşük seyrettiği ancak bu değişimlerin referans aralıklarda bulunduğu belirlendi. Zamana bağlı değişimler göz önüne alındığında ise enfekte grup 1 köpeklerinin glikoz seviyelerinin 0. güne kıyasla 30. günde anlamlı artış gösterdiği 120. günde yapılan ölçümlerde ise meydana gelen azalmaların istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi. Enzimatik değişimler açısından değerlendirildiğinde ALT konsantrasyonlarında meydana gelen değişimlerin 30. günden başlamak üzere 120. güne kadar gerçekleştirilen tüm ölçümlerinde gruplar arasında farklılıkların bulunduğu ancak bu değişimlerin dramatik düzeylere ulaşmadığı tespit edildi. Her bir grubun ALT seviyelerinin zamana bağlı değişimlerinde de 0. ve 30. günler arasında anlamlı farklılıklar bulunsada gruplar arasındaki değişimlere benzer şekilde bu değişimlerin dramatik yönlü artışlarla seyretmediği tespit edildi. Benzer şekilde AST, ALP ve GGT seviyelerinde de gruplar arasında ve her bir grubun zamana bağlı değişimlerinde de anlamlılık gösteren değişimlerinin bulunduğu ancak klinik açıdan değerlendirildiğinde söz konusu değişimlerin hiçbirinin dramatik yönde değişimler meydana getirmediği tespit edildi. Albumin seviyelerinde de ise gruplar arası farklılıkların 30. günden başlamak üzere 120. günde dahil olmak üzere tüm ölçüm günlerinde meydana geldiği tespit edilirken söz konusu değişimin enfekte grup (grup 1) düzeyinde diğer gruplara kıyasla anlamlı düşük bulunduğu tespit edildi. Benzer şekilde her bir grubun zamana bağlı değişimleri göz önüne alındığında 60. günden başlamak üzere 90. ve 120. günlerde artış yönlü anlamlı farklılıkların şekillendiği tespit edildi. Albümin fraksiyonunda meydana gelen değişimlerin benzerinin de total protein seviyelerine yansıdığı ve benzer değişimleri şekillendiği tespit edildi. Ancak bu değişimlerin albümin seviyelerindeki gibi artış yönlü değil, azalmalar şeklinde kendisini gösterdiği belirlendi. Özellikle grup 1 de bulunan hayvanlardaki 0. ve 120. günlerdeki farklılıklar göz önüne alındığında total protein seviyesinin $8,5\pm0,33$ seviyelerinden $7,79\pm0,09$ düzeylerine gerilediği belirlendi. Total bilirubin seviyelerinde de anlamlı değişimlerin gerek farklı ölçüm zamanlarında gruplar arasında gerekse de her bir grupta zamana bağlı değişen derecelerde kendisini gösterdiği ancak bu değişimlerin istatistiksel anlamlılık düzeylerine sahip olsa da dramatik değişimler olmadığı belirlendi. Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen biyokimyasal değişimler gözlemlendiğinde üre seviyelerinin 30., 60., 90. ve 120. günlerde anlamlılık gösterdiği belirlendi. Her ne kadar anlamlı düzeyde farklılıklar belirlenmiş olsa da hasta ve sağlıklı hayvanlarda üremi ile ilişkili klinik bulguların bulunmadığı tespit edildi. Benzer durumun aynı gruptaki hayvanların 0. zaman dilimlerinde de 60. günden başlamak üzere anlamlı düzeyde artışlar gerçekleştirdiği belirlendi. Benzer şekilde kreatinin seviyelerinde de

değişen derecelerde gerek grup içi gerekse de aynı gruplarda zamana bağlı değişimlerin anlamlılık gösterdiği ancak bu değişimlerin klinik açıdan önem arz etmediği tespit edildi.

Tablo 4. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre kan basıncı ve ultrason sonuçları.

Parametre	Grup	Ortalama değer ± Standart Hata				
		0. gün	30. gün	60. gün	90. gün	120. gün
KB-Sistol (mmHg)	Grup 1	167,1±4,43 ^x	157,7±1,85 ^a	157,9±1,58 ^{ya}	158,5±0,92 ^{ya}	135,3±2,97 ^{ya}
	Grup 2	152,2±3,38 ^x	153,01±0,13 ^b	171,41±0,37 ^{yb}	164,5±0,17 ^b	158,6±7,73 ^b
	Grup 3	142,76±4,48 ^x	152,04±,13 ^b	174,10±0,38 ^{yb}	165,7±0,17 ^{yb}	143,2±4,67
KB-Diyastol (mmHg)	Grup 1	95,04±2,5 ^x	92,2±1,12 ^a	90,33±0,57 ^a	99,01±2,78 ^a	81,68±3,12 ^{ya}
	Grup 2	89,22±0,71 ^x	84,13±0,24 ^b	92,55±0,06 ^b	128,9±6,5 ^{yb}	109,3±4,07 ^{yb}
	Grup 3	93,0±2,77 ^x	82,5±0,22 ^b	92,98±0,06 ^b	130,2±5,04 ^{yb}	117,0±4,85 ^b
RI	Grup 1	0,70±0,01 ^{xa}	0,68±0,01 ^a	0,68±0,01 ^a	0,71±0,01 ^a	0,62±0,02 ^{ya}
	Grup 2	0,67±0,01 ^x	0,69±0,01 ^b	0,69±0,02 ^b	0,65±0,01 ^{yb}	0,60±0,01 ^b
	Grup 3	0,65±0,01 ^{xb}	0,69±0,01 ^b	0,69±0,01 ^{yb}	0,62±0,01 ^{yb}	0,59±0,01 ^b
PI	Grup 1	1,27±0,04 ^x	1,19±0,01 ^{ya}	1,23±0,01 ^a	1,27±0,03 ^a	0,98±0,10 ^y
	Grup 2	1,18±0,04 ^x	1,21±0,01 ^b	1,28±0,01 ^b	1,22±0,01 ^{yb}	0,95±0,5
	Grup 3	1,16±0,03 ^x	1,22±0,01 ^b	1,30±0,01 ^{yb}	1,20±0,01 ^{yb}	1,00±0,05

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen değerler ilgili zaman diliminde istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

^{x,y}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler 0. güne göre istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

Sistolik kan basıncında meydana gelen değişimler değerlendirildiğinde 30., 60., 90., ve 120., günlerdeki ölçümlerde değişen derecelerde anlamlılık gösteren ve gruplar arası kıyaslamada grup 1 deki enfekte köpeklerin sistolik kan basınçlarının düşük seyir ettiği tespit edildi. Benzer durumun gruplar arası karşılaştırmada diyastolik kan basıncında da aynı ölçüm günlerinde şekillendiği tespit edildi. Zamana bağlı değişimler göz önüne alındığında her bir grubun ayrı ayrı değerlendirilmesinde 0. güne kıyasla grup 1 grup 2 ve grup 3’deki köpeklerin sistolik kan basıncı değişimlerinin 60., 90., ve 120. günlerde anlamlı ölçüde azalmalar gösterdiği ve bu değişimlerin diyastolik kan basıncı değişimlerinde de kendisini gösterdiği belirlendi. Rezistif indeks ölçümlerinde ise 0. gün ölçümlerinin enfekte grup 1 hayvanlarında sağlıklı grup 3 hayvanlarına kıyasla anlamlı yüksek olduğu bununla birlikte 30., 60., 90. ve 120. gün takiplerinde gerçekleştirilen ölçümlerde de bu farklılıkların grup 1’e kıyasla sağlıklı allopurinol uygulanan grup 2 ve allopurinol uygulanmayan grup 3 köpeklerine kıyasla anlamlı farklılıklar gösterdiği ancak 120. günde meydana gelen farklılıkların kontrol gruplarında bulunan köpeklere kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği görüldü. Zamana bağlı değişimlerde ise grup 1 enfekte köpeklerde 0. güne kıyasla 120. günde rezistif indeksin anlamlı

düzeyde azaldığı tespit edildi. Grup 2 ve grup 3 de zamana bağlı değişimlerin ise 0. güne kıyasla 90. gündeki ölçümlerde anlamlı azalmalar şeklinde kendisini gösterdiği ancak bu değişimlerin dramatik yansımaların bulunmadığı tespit edildi. Pulzatif indeks değerlerinde ise gruplar arasında 30. gün, 60. gün ve 90. günlerde farklılıklar gösterdiği ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Grupların kendi içinde farklı günlerdeki değişimlere bakıldığında Grup 1 de yer alan enfekte hayvanlarda 0. gün ile 30 gün ve 120. günler arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Grup 2 ve Grup 3 te 0. güne kıyasla 90. gün ölçümlerinde anlamlı düzeyde artışlar bulunduğu tespit edildi.

Tablo 5. Hasta köpeklerin 0. gün Rezistif indeks korelasyon analizleri.

Parametre	RI	Kan Basıncı Sistol (mmHg)	Kan Basıncı Diastol (mmHg)	Albumin (g/dl)	Total Protein (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	NGAL (ng/mL)	SDMA (µg/mL)
RI	1,000	0,660**	0,565**	0,709**	0,194	0,304*	0,305*	0,430**	0,414**
Kan Basıncı Sistol (mmHg)		1,000	0,707**	0,240	0,283	0,377**	0,418**	0,272	0,217
Kan Basıncı Diastol (mmHg)			1,000	0,350*	0,243	0,213	0,242	0,163	0,110
Albumin (g/dl)				1,000	-0,088	-0,140	0,165	-0,253	-0,244
Total Protein (g/dl)					1,000	-0,069	0,159	0,298*	0,266
Üre (mg/dl)						1,000	0,467**	0,563**	0,575**
Kreatinin (mg/dl)							1,000	0,441**	0,482**
NGAL (ng/mL)								1,000	0,875**
SDMA (µg/mL)									1,000

Tablo 6. Hasta köpeklerin 0. gün Pulzatif indeks korelasyon analizleri.

Parametre	PI	Kan Basıncı Sistol (mmHg)	Kan Basıncı Diastol (mmHg)	Albumin (g/dl)	Total Protein (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	NGAL (ng/mL)	SDMA (µg/mL)
PI	1,000	0,622**	0,474**	0,165	0,240	0,111	0,367*	0,204	0,066
Kan Basıncı Sistol (mmHg)		1,000	0,707**	0,240	0,283	0,377**	0,418**	0,272	0,217
Kan Basıncı Diastol (mmHg)			1,000	0,350*	0,243	0,213	0,242	0,163	0,110
Albumin (g/dl)				1,000	-0,088	-0,140	0,165	-0,253	-0,244
Total Protein (g/dl)					1,000	-0,069	0,159	0,044	0,074
Üre (mg/dl)						1,000	0,467**	0,563**	0,575**
Kreatinin (mg/dl)							1,000	0,441**	0,482**
NGAL (ng/mL)								1,000	0,875**
SDMA (µg/mL)									1,000

Grup 1' de bulunan köpeklerin rezistif indeks değerlerinin korelasyonları değerleri incelendiğinde sistoldeki kan basıncı ölçümleri ile pozitif yönlü $p=0,66$ seviyesinde istatistiksel anlamlı korelasyon gösterdiği belirlendi. Benzer şekilde diastolik kan basıncı ölçümleri ile de $p=0,565$ seviyesinde anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterirken, albümin seviyeleri ile $p=0,709$ düzeyinde pozitif yönlü korelasyon içerisinde bulunduğu tespit edildi.

Pulzatif indeks değerleri açısından bakıldığında ise sistolik ve diastolik kan basıncı ile sırasıyla $p=0,622$ ve $p=0,474$ seviyelerinde anlamlı korelasyon içerisinde olduğu bununla birlikte kreatinin seviyeleri ile $p=0,376$ zayıf ancak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon sergilediği belirlendi.

Rezistif indeks değerlerinin sağaltım sonundaki 120. gün ölçümlerinde ise sistolik ve diastolik kan basıncı seviyeleri ile sırasıyla $p=0,683$ ve $p=0,495$ seviyesinde anlamlı ancak düşük seviyeli pozitif yönlü korelasyon içerisinde olduğu, buna karşın Albumin, Total protein ve üre seviyeleri ile negatif yönde sırası ile $p=0,999$, $p=0,986$ ve $p=0,995$ olduğu belirlendi. Bununla birlikte kreatinin seviyeleri ile de pozitif yönde güçlü bir korelasyon ($p=0,837$) gösterdiği tespit edildi.

Tablo 7. Hasta köpeklerin 120. gün Rezistif indeks korelasyon analizleri.

Parametre	RI	Kan Basıncı Sistol (mmHg)	Kan Basıncı Diastol (mmHg)	Albumin (g/dl)	Total Protein (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	NGAL (ng/mL)	SDMA (µg/mL)
RI	1,000	0,683**	0,495**	-0,999**	-0,986**	-0,995**	0,837**	0,932**	0,985**
Kan Basıncı Sistol (mmHg)		1,000	,687**	-0,678**	-0,670**	-0,667**	0,590**	0,701**	0,722**
Kan Basıncı Diastol (mmHg)			1,000	-0,491**	-0,491**	-0,494**	0,400**	0,469**	0,508**
Albumin (g/dl)				1,000	0,979**	0,996**	-0,839**	-0,918**	-0,977**
Total Protein (g/dl)					1,000	0,986**	-0,786**	-0,941**	-0,988**
Üre (mg/dl)						1,000	-0,805**	-0,911**	-0,979**
Kreatinin (mg/dl)							1,000	0,298*	0,152
NGAL (ng/mL)								1,000	0,933**
SDMA (µg/mL)									1,000

Tablo 8. Hasta köpeklerin 120. gün Pulzatif indeks korelasyon analizleri.

Parametre	PI	Kan Basıncı Sistol (mmHg)	Kan Basıncı Diastol (mmHg)	Albumin (g/dl)	Total Protein (g/dl)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	NGAL (ng/mL)	SDMA (µg/mL)
PI	1,000	0,844**	0,581**	-0,895**	-0,889**	-0,896**	0,724**	0,844**	0,907**
Kan Basıncı Sistol (mmHg)		1,000	,687**	-0,678**	-0,670**	-0,667**	0,590**	0,701**	0,722**
Kan Basıncı Diastol (mmHg)			1,000	-0,491**	-0,491**	-0,494**	0,400**	0,469**	0,508**
Albumin (g/dl)				1,000	0,979**	0,996**	-0,839**	-0,918**	-0,977**
Total Protein (g/dl)					1,000	0,986**	-0,786**	-0,941**	-0,988**
Üre (mg/dl)						1,000	-0,805**	-0,911**	-0,979**
Kreatinin (mg/dl)							1,000	0,298*	0,215
NGAL (ng/mL)								1,000	0,933**
SDMA (µg/mL)									1,00

Rezisitif indeksin 120. gün korelasyonlarına benzerlik gösteren şekilde pulzatif indeks değerlerinin de sistolik kan basıncında güçlü ($p=0,844$) pozitif diastolik kan basıncında ise orta düzeyde ($p=0,581$) anlamlı bir ilişkinin bulunduğu belirlendi. Albumin, Total protein ve üre seviyelerinde ise sırası ile ($p=0,895$, $p=0,889$, $p=0,896$) negatif yönlü güçlü bir ilişkinin bulunduğu belirlendi. Kreatinin seviyeleri ile de benzer şekilde $p=724$ düzeyinde istatistiksel anlamlı pozitif yönlü bir ilişkinin gösterdiği belirlendi.

Tablo 9. Çalışmada yer alan hayvanların gruplara göre serum SDMA ve NGAL sonuçları.

Parametre	Grup	Ortalama değer $\pm$ Standart Hata				
		0. gün	30. gün	60. gün	90. gün	120. gün
SDMA ($\mu\text{g/mL}$)	Grup 1	214,7 $\pm$ 18,16 ^{ax}	183,64 $\pm$ 4,07 ^a	155,45 $\pm$ 9,43 ^{ay}	207.60 $\pm$ 15,77 ^a	141,94 $\pm$ 5,20 ^{ay}
	Grup 2	82,66 $\pm$ 5,40 ^{xb}	158,77 $\pm$ 0,69 ^b	40,83 $\pm$ 3,17 ^{by}	36,83 $\pm$ 4,91 ^{by}	76,40 $\pm$ 1,82 ^b
	Grup 3	116,58 $\pm$ 12,55 ^b	153,90 $\pm$ 0,69 ^b	135,95 $\pm$ 6,72 ^a	112,75 $\pm$ 29,38	71,54 $\pm$ 6,83 ^b
NGAL (ng/mL)	Grup 1	11,64 $\pm$ 2,5 ^{ax}	10,50 $\pm$ 0,35 ^a	8,80 $\pm$ 0,57 ^{ay}	12,31 $\pm$ 1,18 ^a	7,14 $\pm$ 0,24 ^{ay}
	Grup 2	4,69 $\pm$ 0,48 ^{bx}	9,01 $\pm$ 0,04 ^{by}	5,90 $\pm$ 0,17 ^b	4,77 $\pm$ 0,42 ^b	4,24 $\pm$ 0,19 ^b
	Grup 3	5,86 $\pm$ 1,08 ^b	8,71 $\pm$ 0,04 ^b	5,19 $\pm$ 0,60 ^b	7,19 $\pm$ 0,42	3,45 $\pm$ 0,08 ^b

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen değerler ilgili zaman diliminde istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

^{x,y}: Aynı satırda farklı harfler ile gösterilen değerler 0. güne göre istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$)

SDMA ve NGAL analizleri sonuçları değerlendirmesiyle ilişkili veriler Tablo 9’da sunuldu. SDMA’nın gruplar arası değerlendirilmelere bakıldığında 0, 30, 60, 90 ve 120. günlerde gruplar arasında değişimler belirlendi. Grup-1 de yer alan hayvanların grup-2’deki kontrol grubuna göre SDMA düzeylerinin göre 0. gün, 30. gün, 90. gün ve 120. günlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Grup-1 hayvanların sağlıklı grup-3 ile karşılaştırıldığında 0. gün, 30. gün ve 120. günlerde anlamlı derecede daha yüksek bir SDMA düzeyine sahip olduğu belirlendi. Grup-2 deki sağlıklı hayvanların 60. günündeki SDMA düzeylerinin grup-1 ve grup-2 hayvanlarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Grup-1 de yer alan hayvanlar kendi içerisindeki günlerin 0. güne göre kıyaslandığında 60 gün ve 120. günlerdeki SDMA düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Grup-2 de yer alan hayvanların kendi içerisinde 0. güne kıyaslandığında 60 ve 90. günlerdeki SDMA düzeyleri anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Grup-3 de yer alan hayvanlarda kendi içindeki günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. NGAL düzeyleri gruplar arası değerlendirilmelere bakıldığında grup-1’de yer alan hayvanlar grup-2’deki hayvanlarla kıyaslandığında 0, 30,60,90 ve 120. günlerdeki NGAL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Grup-1 hayvanların grup-3

hayvanları ile kıyaslandığında 0, 30, 60 ve 120. günlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Grupların kendi zaman dilimi içinde değerlendirme yapıldığında grup-1’de yer alan hayvanların 0. güne kıyaslandığında 60 ve 120. günlerdeki NGAL düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Grup-2’de yer alan hayvanların ise 0. güne göre kıyaslandığında 30. gündeki NGAL düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. Grup-3’de yer alan hayvanların kendi içindeki günler değerlendirildiğinde her hangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Ülkemizde serbest hayvan popülasyonunun varlığı, vektör ile mücadelenin etkin şekilde gerçekleştirilememesi ve iklimsel koşullar (Cortes ve diğerleri, 2012) KVL ile mücadeledeki başarıyı azaltan başlıca risk faktörlerindendir. Bu bağlamda, hastalığın sağaltım ve korunmasında aşı çalışmaları ve ürünleri geliştirilmektedir (Palatnik-de-Sousa, 2012). Ancak, bu aşılarda ülkemizde kullanımı ve erişimi halen bulunmamaktadır (Cotrino ve diğerleri, 2018). Diğer taraftan, standart sağaltım protokolünde yer alan ilaçların ülkemizde temini zor olup, hastalığın seyrine bağlı olarak uzun soluklu sağaltım yan etkilere yol açabilmektedir (Mateo ve diğerleri, 2009; Singh ve Sivakumar, 2004). Daha da önemlisi, medikal uygulamalara karşı duyarlılığın azalması ve direnç gelişimi bildirilmektedir (Baneth ve diğerleri, 2017; Landau ve diğerleri, 2016; Ponte-Sucre ve diğerleri, 2017; Proverbio ve diğerleri, 2014; Saridomichelakis ve Dip, 2019; Yasur-Landau ve diğerleri, 2016). Hastalığın yaygınlığı sebebiyle etkili tanısal ve sağaltım seçeneklerinin geliştirilmesi gerekliliği gündeme gelmiştir (Ibarra-Meneses ve diğerleri, 2020).

Kanin Viseral Leishmaniasis, *Leishmania infantum* etkeniyle ortaya çıkan zoonotik bir enfeksiyondur ve bu hastalık, Avrupa, Amerika, Asya ve Afrika'nın çeşitli bölgelerinde geniş bir yayılım göstermektedir (Desjeux, 2004). Viseral leishmaniasis hastaları, genellikle ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergammaglobulinemia gibi klinik ve laboratuvar bulguları göstermektedir (Murray ve diğerleri, 2005). Çalışmamızda yer alan enfekte grup hayvanların 8 tanesinde yüksek ateş ($>39.5^{\circ}\text{C}$), 22 tanesinde lenfadenopati, 14 tanesinde püstüler dermatit, 4 tanesinde topallık, 12 tanesinde alopesi, 16 tanesinde onikogrifozis, 2 tanesinde epistaksis, 12 tanesinde kaşeksi, 6 tanesinde mukozal membranlarda solgunluk, 13 tanesinde kulak uçlarında ekfoliyatif dermatit, 2 tanesinde üveitis/keratokonjunktivitis, 3 tanesinde gastroenteritis klinik bulguları gözlemlendi. Bunların yanında hematolojik olarak trombositopeni, normositik normokromi anemi, lökositoz, lökopeni, hipoalbuminemi ve pansitopeni tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen hematolojik sonuçlara benzer başka çalışmalarda bulunmaktadır (Baneth ve diğerleri, 2008). Bu çalışmada, hastalıkla enfekte köpeklerde anemi, trombositopeni ve lökopeni görülebileceği bildirilmektedir (Baneth ve diğerleri, 2008).

Günümüze kadar, klinik leishmaniasisin yönetiminde gerek beşeri gerekse de veteriner sahada çok az sayıda kemoterapötik ajan bulunmaktaydı (Fernandez-Gallego ve diğerleri, 2020; Roatt ve diğerleri, 2020; Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Dünya Sağlık Örgütü, anti-leishmanial ilaçların direnç gelişmesini önlemek amacıyla ilaçların yalnızca insanlarda kullanılmasını önermektedir. Özellikle insanlarda amfoterisin B dirençli Leishmania türlerinin gelişimini engellemek amacıyla bu ajanın köpeklerde kullanımı Avrupa’da yasaklanmıştır (Oliva ve diğerleri, 2010). Ayrıca allopurinol ve miltefosin gibi benzer bileşikler hem veteriner hem de beşerî sahada sağaltımda halen kullanılmaktadır. Bu sebeple, özellikle direnç gelişimi göz önünde bulundurulduğunda, farklı immünolojik ajanların hastalığın sağaltımında kilit rol oynayacağı ve yeni araştırma planlamalarının artacağı düşünülmektedir (Ghaffarifar ve diğerleri, 2021; Martínez-Salazar ve diğerleri, 2020). Her ne kadar direnç gelişimi ile ilişkili olarak yukarıda bahsedilen araştırmalarda literatür yansımalar olsa da halen daha ülkemiz klinik Leishmaniasis hastalarında yaygın bir şekilde klasik sağaltım ajanı olarak allopurinol sağaltımından yararlanılmaktadır. Araştırmamız kapsamında da Evre I ve Evre II düzeyinde Leishmaniasis ile enfekte olan bu hastaların sağaltımında allopurinol ile sağaltımı tercih edildi.

Kanin Viseral Leishmaniasis için laboratuvar anormallikleri, her ne kadar spesifik olmasa da hastalığın evrelendirilmesi, tanısı, tedavi takibi ve prognoz belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Nicolato ve diğerleri, 2013; Ribeiro ve diğerleri, 2013; Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Enfekte köpeklerde genel olarak gözlemlenen hematolojik değişiklikler arasında anemi, trombositopeni ve lökogram değişiklikleri bulunmaktadır (Meléndez-Lazo ve diğerleri, 2018; Paltrinieri ve diğerleri, 2016), ancak bu hematolojik değişikliklerin non-spesifik olduğu da vurgulanmaktadır (Kiral ve diğerleri, 2004). Benzer şekilde, biyokimyasal parametrelerin de enfekte köpeklerde değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Son yapılan bir araştırmada, sağlıklı, tedavi gören ve tedavi uygulanmayan KVL’li köpeklerde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında benzer davranışlar sergilediği belirtilmektedir (Valle ve diğerleri, 2021). Nutrasötik ajanlarla yapılan bir araştırmada, 90 günlük takip sürecinde, tedavi öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde Alb dışında belirgin değişiklikler gözlenmemiş ve bu durum, ilacın güvenli kullanılabilirliğini desteklemiştir (Mastellone ve diğerleri, 2020). Farklı ajanlarla kısa süreli tedavi protokollerinde ise, miltefosin + allopurinol grubunda daha belirgin olmak üzere hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde hafif iyileşmeler bildirilmiştir (Dias ve diğerleri, 2020).

Anemi, visceral leishmaniasis ile enfekte olan köpeklerde yaygın ve kritik bir hematolojik değişiklik olarak gözlemlenmektedir. Bu vakalarda aneminin patofizyolojisi genellikle kronik hastalık anemisi ve kemik iliği baskılanması ile ilişkilidir (Meléndez-Lazo ve diğerleri, 2018; Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Leishmania enfeksiyonunun belirgin özelliği olan kronik inflamasyon, sürekli olarak bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açar ve bu durum, kemik iliğini etkileyen inflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla eritropoezi inhibe edebilir (Meléndez-Lazo ve diğerleri, 2018). Araştırmamız kapsamında değerlendirdiğimiz hayvanların çoğunun anemi ile ilişkili olarak hastalığın erken evresinde bulunmasına bağlı olarak değişen derecelerde anemi durumuna maruz kaldığı bununla ilişkili anemi senaryolarında sağaltım grubunda (Grup I) hastalarının alopurinol kullanımı ile ilişkili olarak herhangi bir olumsuz durumla karşılaşmadığı özellikle de sağaltımın 90. gününde aneminin tamamen ortadan kalktığı belirlendi. Bu durum hayvanların çoğunlukla evre I seviyesinde enfekte olmalarına bağlı olarak şekillenmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Benzer durumun anemi ile ilişkili diğer parametrelere de yansıdığı ve hastalarda kemik iliği tepresyonuna yol açan bir durumun her ne kadar kemik iliği sitolojisi yapılmamış olsa da şekillenmemiş olmasına bağlı gerçekleşmesine bağlı olabileceği şeklinde yorumlandı. Solano-Gallego ve diğerleri (2011) aneminin enfekte köpeklerde sık görülen bir bulgu olduğunu ve hastalığın evrelendirilmesi, tanısı, tedavi takibi ve prognozunun belirlenmesinde önemini vurgulamıştır. Nicolato ve diğerleri (2013) ve Ribeiro ve diğerleri (2013) de aneminin hastalığın ilerlemesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Bu sistemik belirti, enfeksiyonun konağın hematopoietik sistemine olan geniş etkisini yansıtır. Araştırmamız kapsamında kemik iliği sitolojisinin yapılamamış olması söz konusu durumun değerlendirmesini kısıtlasada Leishmaniasis ile enfekte köpek hastalarda klinik açıdan aneminin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Valle ve diğerleri (2021) hematolojik parametrelerin, anemi dahil olmak üzere, sağlıklı, tedavi edilen ve tedavi edilmeyen enfekte köpekler arasında benzer davranışlar sergilediğini belirtmiştir. Bu durum, aneminin varlığının tutarlı olduğunu, ancak şiddetinin ve tedaviye yanıtının önemli ölçüde değişebileceğini göstermektedir. Araştırmamız kapsamında değerlendirdiğimiz hayvanların ölçüm günlerindeki takiplerinde de benzer şekilde lımlı düzeyde gözlemlenen anemi durumunun sağaltıma alınan yanıtı paralellik gösterecek şekilde özellikle 90. ve 120. gün ölçümlerinde düzelme eğiliminde olduğu bununla birlikte sağlıklı allopurinol uygulanan hastalarda da allopurinolün anemi şekillendirme gibi değişimlere neden olamduğu tespit edildi. Nutrasötik ajanlar üzerine odaklanan başka bir çalışmada, 90 günlük

takip süresince hematolojik parametrelerde, anemi dahil olmak üzere, tedavi öncesi ve sonrası belirgin değişikliklerin meydana gelmediği, yalnızca albümin seviyelerinde değişiklik olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu, test edilen ilacın güvenli kullanılabilirliğini desteklemekte ve hematopoezi olumsuz etkilemediğini göstermektedir (Mastellone ve diğerleri, 2020). Bu tür bulgular, köpek visceral leishmaniasisinin güvenli ve etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Araştırmamız kapsamında da anemi ve anemi ile ilişkili parametrelerin gerek gruplar arasında gerekse de her bir grubun grup içi takiplerinde olumsuz değişimlere neden olmadığı hatta enfekte Grup I köpeklerinde aneminin ortadan kalkmasına yardımcı olacak değişimler sağladığı tespit edildi. Benzer şekilde, çeşitli ajanlarla kısa süreli tedavi protokollerinde hematolojik parametrelerde, anemi dahil olmak üzere, hafif iyileşmeler gözlemlenmiştir ve miltefosin + allopurinol grubunda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Dias ve diğerleri, 2020). Bu durum, belirli tedavi kombinasyonlarının anemi üzerinde daha olumlu bir etkiye sahip olabileceğini ve bu durumun hastalığın genel yönetimi ve prognozunda kritik bir faktör olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız kapsamında sağaltımda yalnızca allopurinol kullanılmış olup benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Leishmania ile enfekte köpeklerde aneminin gelişimi ve ilerlemesi multifaktöriyel olup hemoliz, azalmış kırmızı kan hücresi üretimi ve olası beslenme yetersizlikleri gibi unsurları içermektedir. Hastalığın kronik doğası, demir sekestrasyonu ve eritropoietin üretiminin azalması gibi mekanizmalarla anemiye daha da şiddetlendirebilen kalıcı düşük düzeyde inflamasyona yol açar (Chikazawa ve Dunning, 2016). Ayrıca, endemik bölgelerde yaygın olan ehrlichiosis gibi ko-enfeksiyonlar ve ikincil durumlar klinik tabloyu karmaşıklştırabilir ve aneminin şiddetine katkıda bulunabilir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, aneminin köpek visceral leishmaniasisindeki çok yönlü nedenlerini ele almak için kapsamlı tanı ve tedavi yaklaşımları gereklidir. Araştırmamızda değerlendirdiğimiz hastaların ve sağlıklı köpeklerin Leishmaniasis ile ilişkili olarak herhangi bir ko-enfeksiyonu bulunmamakla birlikte söz konusu hastaların tamamında beslenme rejimleri kaliteli ticari mamalar ve dengeli bir diyet ile besleniyor olmasına bağlı olarak aneminin değerlendirmesindeki diğer faktörlerin bu nedenleri ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Lökosit değişiklikleri, visceral leishmaniasis ile enfekte köpeklerde hastalığın sistemik bağışıklık yanıtını yansıtan önemli bir hematolojik bulgudur. Araştırmalar, hastalığın evresine ve konağın bağışıklık yanıtına bağlı olarak lökositoz, lökopeni veya normal lökosit sayısının görülebileceğini göstermiştir (Meléndez-Lazo ve diğerleri, 2018; Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Lökosit sayılarındaki bu değişkenlik, patojen ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık

etkileşimi işaret etmektedir. Lökositöz, beyaz kan hücresi sayısındaki artış, enfeksiyonun akut fazında sıkça gözlemlenir, zira vücut *Leishmania* parazitlerine karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Bu yanıt, enfeksiyonla mücadelede önemli olan nötrofiller ve makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli lökosit alt tiplerinin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterizedir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Nicolato ve diğerleri (2013) ayrıca lökositözün hastalık aktivitesi ve ilerlemesinin bir göstergesi olabileceğini ve enfeksiyon sırasında konağın immünolojik durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabileceğini bildirmiştir. Araştırmamız kapsamında değerlendirdiğimiz Grup I enfekte köpekleri değerlendirildiğinde hastalığın lökosit formasyonları üzerindeki değişimlerin belirgin bir lökositözis ve/veya lökopeni gibi yansımaları neden olmadığı ancak bireysel bazda yapılan değerlendirmelerde bazı hastalarda her iki durumunda gözlemlendiği tespit edildi. Bu durum çalışma grubuna alınan hayvanların hastalıkla değişen derecelerde enfekte olmasına ve yukarıda bahsedilen literatürler ile paralellik gösterecek şekilde hastaların immün durumlarının birörneklik göstermemesi ile açıklanabilir.

Kronik veya şiddetli visceral leishmaniasis vakalarında lökopeni, beyaz kan hücresi sayısındaki azalma, görülebilir. Bu durum, doğrudan kemik iliğinin parazitik istilası sonucu miyelosüpresyon veya uzun süreli bağışıklık aktivasyonu ve sonrasında lökosit rezervlerinin tükenmesi nedeniyle ortaya çıkabilir (Ribeiro ve diğerleri, 2013). Kronik inflamatuvar durum ve parazitin immünsüpresif etkileri lökosit sayılarındaki azalmaya katkıda bulunarak klinik tabloyu ve prognozu karmaşılaştırır (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Araştırmamız kapsamında değerlendirmeye aldığımız tüm köpeklerde (Grup I) hastalığın erken evrelerde olması ve bununla ilişkili olarak da gerek immünsüpresyon gerekse de kemik iliğinde depresyona yol açacak bir durumun şekillenmediği tespit edildi.

Hematolojik çalışmalar, enfekte köpeklerde lökosit profillerinin hastalığın evrelemesi, tanısı ve tedavi etkinliğinin izlenmesi açısından kritik bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir. Örneğin, Valle ve diğerleri (2021), sağlıklı, tedavi edilen ve tedavi edilmeyen enfekte köpeklerde lökosit sayıları ve alt tiplerinin benzer davranışlar sergilediğini belirtmiş, bu bulgu visceral leishmaniasis yönetiminde kapsamlı hematolojik değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgu, lökosit değişikliklerinin hastalığın tutarlı bir özelliği olduğunu, ancak spesifik desenlerin bireysel yanıtlar ve tedavi protokollerine bağlı olarak değişebileceğini önermektedir. Farklı ajanlarla yapılan kısa süreli tedavi protokollerinde, özellikle miltefosin + allopurinol grubunda lökosit profillerinde hafif iyileşmeler bildirilmiştir (Dias ve diğerleri, 2020). Bu sonuçlar, spesifik ilaç kombinasyonlarının bağışıklık yanıtını modüle etme ve lökosit sayımlarını iyileştirme potansiyelini vurgulayarak, hastalığın genel yönetimini

iyileştirmektedir. Bizim çalışmamızda da özellikle sağaltım grubunda allopurinol kullanımına bağlı olarak sağaltımın 120. gününde lökosit sayılarındaki anlamlı artışların dikkat çektiği görülmektedir. Bu durum allopurinolün leishmaniasis sağaltımında dolaylı yoldan oluşturduğu ve lenfosit formasyonlarına yansıyan olumlu etkiler ile açıklanabilir. Kanine visceral leishmaniasis'te lökosit değişikliklerinin patogenezi, konağın bağışıklık yanıtı, parazitin bağışıklık kaçış stratejileri ve endemik bölgelerde yaygın olan ehrlichiosis gibi ko-enfeksiyonların etkisi de dahil olmak üzere birçok faktörü içerir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Kapsamlı tanı ve tedavi yaklaşımları, bu çok faktörlü etkileri dikkate almalı ve lökosit değişikliklerini etkili bir şekilde yönetmek ve klinik sonuçları iyileştirmek için hedeflenmiş müdahaleleri içermelidir. Çalışmamızda ise herhangi bir ko-enfeksiyon durumunun bulunmayışına bağlı olarak lökosit değişimleri daha yakından ve hastalık spesifitesinde izlenmiş olup Evre I ve Evre II hastalarında klinik olumsuzluklar oluşturmayacak şekilde güvenle kullanılabilecek bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Trombositopeni, köpeklerde visceral leishmaniasis'in yaygın hematolojik bulgularından biridir ve hastalığın patogenezinde ve klinik seyrinde önemli bir rol oynar. Leishmania enfeksiyonu, çeşitli mekanizmalar yoluyla trombosit sayısının düşmesine neden olabilir, bu da kanama riskini artırabilir ve hastalığın klinik belirtilerini şiddetlendirebilir (Meléndez-Lazo ve diğerleri, 2018; Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Leishmania enfeksiyonunun trombositopeniye neden olmasının birkaç olası mekanizması vardır. Birincisi, kemik iliğinde parazitin doğrudan istilası ve buna bağlı miyelosüpresyon trombosit üretimini olumsuz etkileyebilir. İkincisi, enfeksiyonun neden olduğu sürekli inflamatuvar yanıt, trombosit yıkımını hızlandırarak dolaşımdaki trombosit sayısını azaltabilir (Ribeiro ve diğerleri, 2013). Ayrıca, immün kompleksler trombositlere bağlanarak onların fagositoz yoluyla yok edilmesine neden olabilir, bu da periferik trombositopeniye yol açar (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Kronik visceral leishmaniasis vakalarında, trombositopeni genellikle hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Nicolato ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, kronik enfeksiyonlu köpeklerde trombosit sayılarının belirgin şekilde düşük olduğu ve bu durumun hastalığın ilerlemesi ve konakçı bağışıklık yanıtının zayıflaması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, trombositopeninin klinik yönetiminde ve prognoz belirlenmesinde önemli bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır. Dias ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada, miltefosin + allopurinol ile yapılan kısa süreli tedavi protokolünde trombosit sayılarında hafif iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bu kombinasyonun trombositopeniyi hafifletme potansiyeline sahip olduğunu ve hastalığın yönetiminde değerli bir tedavi seçeneği

olabileceğini göstermektedir. Araştırmamızda kullanılan köpeklerde her ne kadar kemik iliği depresyonu ve ilerlemiş evre hastalar bulunamamış olsa da trombosit sayılarının alt sınırdaki oldukları tespit edilmiştir. Bu kapsamda 120 günlük sağaltım ve izleme periyodu boyunca Grup I köpeklerinde trombosit sayılarının zamana bağlı olarak değişim gösterdiği ve bu değişimin artış yönlü olduğu tespit edildi. Bu durum hastalık aktivitesindeki azalmaya paralel olarak trombosit sayılarının bahsedilen literatürler ile uyumlu bir şekilde artış yönlü şekillendirdiğini göstermektedir.

Biyokimyasal değişiklikler, Canine Visceral Leishmaniasis'in (KVL) tanısında ve izlenmesinde kritik öneme sahiptir. Leishmaniasis'li köpeklerin klinik tablosu büyük ölçüde değişiklik gösterir ve biyokimyasal anormallikler de bu doğrultuda çeşitlilik gösterir. Enfekte köpeklerde böbrek fonksiyon bozukluğu sıkça gözlenir; üre ve kreatinin seviyelerinin artışı, böbrek fonksiyonunun göstergeleri olarak önemli rol oynar. Bazı çalışmalarda, ürenin arttığı ancak kreatininin normal kaldığı, bunun erken evre böbrek fonksiyon bozukluğunu işaret ettiği belirtilirken, diğer durumlarda kreatinin seviyelerinin artışı daha ileri düzey böbrek hasarını göstermektedir. Bu değişkenlik, kesin tanı ve izleme sağlamak için şüpheli KVL vakalarında kapsamlı biyokimyasal profil oluşturma gereğini vurgular (Ribeiro ve diğerleri, 2013; Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Hepatik tutulum, KVL'de sık karşılaşılan bir diğer bulgudur. ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerinin yanı sıra toplam bilirubin ve alkalen fosfataz değişiklikleri, inflamasyon ve parazitik infiltrasyon nedeniyle karaciğer hasarını işaret eder. Bu biyokimyasal belirteçler, karaciğer tutulumunun boyutunu değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini izlemek için kritik öneme sahiptir. Çalışmalar, karaciğer hasarının artan parazitik yük ile ilişkili olduğunu göstermekte olup, bu enzimlerin düzenli izlenmesinin hastalığın etkin yönetimi için gerekli olduğunu vurgulamaktadır (Giunchetti ve diğerleri, 2008; Melo ve diğerleri, 2009). Araştırmamız kapsamında da değerlendirdiğimiz ve 120 gün süresince takip ettiğimiz hastalarda karaciğer enzim profillerinin zaman içerisinde klinik iyileşmeye paralel olarak azalma eğiliminde olduğu belirlendi. Özellikle sağlıklı grupta bulunan ve allopurinol uygulanan hastalarda klinik açıdan değerlendirildiğinde ilaç kullanımına bağlı karaciğer enzimlerinde olumsuz bir değişikliğin bulunmamış olması hastalığın sağaltımında güvenle kullanılacak ajanlar arasında yer aldığını göstermektedir. Serum protein elektroforezi, KVL'nin biyokimyasal değerlendirilmesinde değerli bir araçtır. Hiperproteinemi ve hiperglobulinemi, özellikle artmış gama globulinler nedeniyle yaygın bulgulardır. Bu değişiklikler, kronik immün uyarım sonucu ortaya çıkar ve KVL ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtı gösterir. Hipoproteinemi, genellikle böbrek kaybı ve karaciğer üretiminin azalması nedeniyle sıkça

bildirilir ve hastalığın klinik belirtilerini daha da kötüleştirir. Bu protein seviyelerinin izlenmesi, immün durumu anlamak ve KVL'nin evrenmesi ve prognozu için bilgi sağlar (Paltrinieri ve diğeri, 2016; Ribeiro ve diğeri, 2013). Tez çalışmamız kapsamında değerlendirdiğimiz hastalarında benzer şekilde total protein ve albümin fraksiyonlarında ölçüm günlerinde ve 0., 30., ve 60. ölçüm günlerinde sağlıklı gruba kıyasla anlamlı yüksek seyir ettiği ancak albümin seviyelerinin bu duruma düşük yönlü yansımalar içerisinde bulunduğı tespit edildi. Sağatımın ilerleyen günlerinde ise söz konusu hastalardaki muhtemel globulin yönlü azalmalara bağı olarak total protein ve albümin seviyelerinin sağlıklı hayvanlar ile benzer seviyelere yaklaştığı ancak tam iyileşme açısından anlamlı düşük yönlü farklılıkların ortadan kalkmadığı tespit edildi. Bu durum hastalıkta meydana gelen renal hasar ile ilişkili olduğı bununla ilişkili olarak da olası albümin kaçaklarına bağı olarak şekillenebileceğini düşündürdü.

Leishmania spp. ile enfekte köpeklerde böbrek fonksiyon bozukluğu, klinik bulgular arasında en sık görülen durumlardan biridir (Braga ve diğeri, 2015). Bu enfeksiyon, özellikle glomerülonefrit ve tübülointerstisyel lezyonlara neden olarak böbrek hasarına yol açar (De Oliveira Frazilio ve diğeri, 2018). *Leishmania* enfeksiyonunda, immün komplekslerin birikimi glomerüler kapiller permeabilitesinin artmasına ve buna bağı olarak proteinüriye neden olur (D'Amico ve Bazzi, 2003; Soares ve diğeri, 2005). Serum üre seviyesi, karaciğerde amino asitlerin metabolizması sonucu oluşan bir atık üründür ve böbrekler yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulmalar, serum üre seviyelerinin artmasına neden olur. Ancak üre seviyeleri, diyetdeki protein miktarı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal kanama gibi böbrek dışı faktörlerden de etkilenebilir (Schmidt-Ott ve diğeri, 2006; Soni ve diğeri, 2010). Üre tek başına böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yeterli değildir ve diğeri biyomarkırlarla birlikte değerlendirilmelidir (Devarajan, 2008; Nabity ve diğeri, 2012). Araştırmamız da kullanılan hayvanlarda her ne kadar bir örnek beslenme kriterleri göstermiyor olsa da bu köpeklerde herhangi bir üremi ile ilişkili klinik bulguya rastlanılmamıştır. Üre değerlerinde gerek sağlıklı grupta gerekse de *Leishmania* ile enfekte olan gruplarda değışkenlikler gösterdiği belirlenmesine rağmen bu değışikliklerin nedenlerinin yukarıda bahsedilen beslenme ve katabolik süreçler başta olmak üzere meydana geldiğı söylenilebilir.

Kreatinin, kas metabolizmasının bir ürünü olup böbrekler tarafından filtrelir. Serum kreatinin seviyeleri, böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı gösterebilir, ancak kreatinin seviyeleri, vücut kas kütlesi, yaş, cinsiyet ve hidrasyon durumu gibi faktörlerden etkilenebilir (Devarajan, 2008; Nabity ve diğeri, 2012). Kronik böbrek hastalığı (KBY) olan köpeklerde,

kreatinin seviyelerinin yükselmesi beklenir. Ancak, serum kreatinin seviyelerindeki artış, böbrek hasarının geç evrelerinde ortaya çıkar, bu da kreatininin erken tanı için yeterince hassas olmadığını gösterir (Le Roy ve diğerleri, 2011; Palm ve diğerleri, 2016). Leishmania ile enfekte köpeklerde böbrek fonksiyon bozukluğu sıklıkla glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefrit ile ilişkilidir (De Oliveira Frazilio ve diğerleri, 2018). Bu durum, böbrek hasarının bir göstergesi olan proteinüri ile kendini gösterebilir. Proteinüri, böbrek hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkar ve glomerüler kapiller permeabilitesinin artmasına bağlıdır (D'Amico ve Bazzi, 2003). Kreatinin seviyesi, böbrek hasarının şiddetini ve kaynağını tam olarak belirleyememektedir ve sepsis durumlarında konsantrasyonu azalmaktadır, bu durum bakteriyel kaynaklı renal hasar durumlarında kullanımını sınırlandırmaktadır (Palm ve diğerleri, 2016). Böbrek hasarının daha hassas ve doğru bir şekilde tespit edilmesi için SDMA ve NGAL gibi daha hassas biyomarkırların kullanılması gerekmektedir (Le Roy ve diğerleri, 2011; Nabity ve diğerleri, 2012).

Leishmania spp. ile enfekte köpeklerde böbrek fonksiyon bozukluğu yaygın ve ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyon, glomerülonefrit ve tübülointerstisyel lezyonlara neden olarak böbrek hasarına yol açar (De Oliveira Frazilio ve diğerleri, 2018). İmmün komplekslerin birikimi, glomerüler kapiller permeabilitesinin artmasına ve buna bağlı olarak proteinüriye neden olur (D'Amico ve Bazzi, 2003; Soares ve diğerleri, 2005). Bu durum, böbrek hasarının erken tespiti için daha hassas ve özgün biyomarkırlara olan ihtiyacı artırmaktadır.

Symmetric Dimethylarginine (SDMA), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni ve hassas bir biyomarkırdır. SDMA, protein argininin metilasyonu sırasında oluşan bir metabolittir ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada SDMA seviyelerinin kronik böbrek hastalığı (KBY) olan köpeklerde yüksek olduğu ve kas kütlelerinden etkilenmemesi nedeniyle serum kreatinin seviyesine göre daha erken artış gösterdiği bildirilmiştir (Hall ve diğerleri, 2014; Nabity ve diğerleri, 2015). SDMA'nın kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde artış gösterdiği ve serum kreatinin seviyeleri ile karşılaştırıldığında daha güvenilir sonuçlar verdiği bilinmektedir (Hall ve diğerleri, 2016). Tez çalışmamız kapsamında incelenen Grup-1 hastalarının SDMA değerlerinin sağaltımın başlangıç aşamasındaki ilk bir ayda gerçekleştirilen 2 ölçümünde de anlamlı derecede yüksek seyrettiği belirlendi. Özellikle Leishmaniasis ile birlikte şekillenmeye başlayan tübüler hasara bağlı şekillendiğini düşündüğümüz bu artışların sağaltımın 90. Gününde Grup I hastalarında artış eğiliminde olduğu ancak bu artışın gruplar arasında anlamlı

bir farklılık oluşturmadığı dikkati çekti. Özellikle Allopurinol kullanımı ve hastalık aktivitesindeki klinik bulgulardaki gerileme göz önüne alındığında evre I hastalarında kullanımının hastalığın olası renal yansımalarını geriletebileceği görüldü.

NGAL, akut böbrek hasarının (ABH) erken tespitinde kullanılan başka bir önemli biyomarkırdır. NGAL, böbrek tübüleri, nötrofiller ve çeşitli diğer dokularda bulunan bir proteindir (Schmidt-Ott ve diğerleri, 2006; Soni ve diğerleri, 2010). Böbrek hasarı durumunda, idrar ve serum NGAL seviyeleri hızla artar, bu da böbrek hasarının erken evrede tespit edilmesine olanak tanır (Devarajan, 2008). NGAL, kreatinin seviyelerinden daha erken bir dönemde artış gösterir ve böbrek hasarının erken tanısında daha hassas bir belirteç olarak kabul edilir (Palm ve diğerleri, 2016). Ayrıca, NGAL'ın akut böbrek hasarının erken dönemlerinde böbrek tübüler hasarını yansıttığı gösterilmiştir (Zhou ve diğerleri, 2014). Böbrek hasarının tespitinde kullanılan erken renal biyobelirteçlerden bir diğeri olan NGAL seviyelerinin çalışma grupları dikkate alındığında SDMA seviyelerine göre gruplar arası farklılıkların sağlıklı grup III de bulunan köpeklere kıyasla 90. Günden itibaren şekillendiği gözlemlendi. Tubuler hasarın değerlendirilmesinde yaygın kullanım alanı bulmaya başlayan bu biyobelirtecin grup II de bulunan ve sağlıklı allopurinol uygulanan köpeklerde olası tubuler ksantin oluşumları ile ilişkili olarak ortadan kalkmadığı tespit edildi. Bu kapsamda söz konusu hastaların yalnızca 120 gün seviyesinde değil hastalık asemptomatik aşamaya geçse de daha uzun süreler takip edilmesi gerekliliği sonucuna ulaşıldı.

Rezistif indeks (RI), Doppler ultrasonografi kullanılarak ölçülen ve böbrek arterlerindeki kan akışının direncini gösteren bir parametredir. RI, böbrek hasarı durumunda artış gösterir ve böbrek fonksiyon bozukluğunun erken tespitinde kullanılabilir. Schmidt-Ott ve diğerleri. (2006) çalışmasında, renal arterlerdeki kan akımının azalması ve böbreklerdeki vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak RI'nin arttığı gösterilmiştir. Palm ve diğerleri. (2016) ise, RI'nin böbrek hasarının derecesini değerlendirmede etkili bir parametre olduğunu bulmuşlardır. Leishmania enfeksiyonu olan köpeklerde yapılan çalışmalarda, RI değerlerinin böbrek fonksiyon bozukluğunun erken tespiti için önemli göstergeler olduğu bulunmuştur (Nabity ve diğerleri, 2015). Pulzatif indeks (PI), yine Doppler ultrasonografi kullanılarak ölçülen ve böbrek arterlerindeki kan akışının pulsasyonunu gösteren bir parametredir. Devarajan (2008), PI'nin böbrek hasarının derecesini değerlendirmede kullanılan bir diğer non-invaziv yöntem olduğunu bildirmiştir. Palm ve diğerleri. (2016) çalışmasında, PI'nin böbrek hasarının varlığını ve şiddetini belirlemede yardımcı olduğu ortaya konulmuştur. Nabity ve diğerleri. (2015), Leishmania enfeksiyonunun, böbreklerdeki kan akışını ve vasküler direnci

etkileyerek bu parametrelerin değişmesine neden olduğunu göstermiştir. Rezistif indeks ve pulzatif indeks açısından değerlendirilen hastalarda özellikle grup I hastalarının hastaların tüm ölçüm günlerinde farklılıklar gösterdiği ancak şekillenen bu farklılıkların ılımlı artışlar şeklinde olduğu belirlendi. Söz konusu durumun NGAL seviyelerinde meydana gelen artışlar ile renal hasarın çalışma süresince sürekli devam eden düzeylerde olması ile ilişkilendirilebilir. Benzer şekilde pulzatif indeks ölçümlerinde meydana gelen değişimlerde ise hastaların son takip ayında gruplar arasında farklılıkların kalmadığı ve pulzatif indeks değerlerinin normale döndüğü belirlendi. Rezistif indeks ile kıyaslandığında söz konusu durumun hastalık aktivitesindeki klinik gerileme ile paralellik gösterdiği düşünüldü.

Chang ve diğerleri. (2010) çalışmasında, köpeklerde yaşla birlikte RI ve PI değerlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Çalışma, genç köpeklerde (4 aydan küçük) RI değerlerinin daha yüksek olduğunu ve yaşla birlikte düştüğünü göstermiştir. Bu, köpeklerde yaşı RI üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve değerlendirmelerde yaş faktörünün dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (Chang ve diğerleri, 2010). Lee ve diğerleri. (2006) çalışmasında, köpeklerde renal iskemi-reperfüzyon yaralanmasının ardından RI ve PI değerlerinin değişmediği, ancak kan üre azotu (BUN) seviyelerinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu, RI ve PI'nin renal iskemi-reperfüzyon yaralanmalarının değerlendirilmesinde sınırlı bir değere sahip olabileceğini göstermektedir (Lee ve diğerleri, 2006). Miyajima ve diğerleri. (2005) çalışmasında, kronik renovasküler hipertansif köpeklerde RI ve PI'nin renal kan akışını değerlendirmede önemli parametreler olduğu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) gibi ilaçların bu parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmiştir (Miyajima ve diğerleri, 2005). Elgazzar ve diğerleri (2022) çalışmasında, gentamisin kaynaklı akut böbrek hasarının erken tespitinde RI'nin kullanımı araştırılmıştır. Bu çalışmada, RI değerlerinin gentamisin uygulamasının 5. ve 10. günlerinde anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu artış, böbrek kortikal ekogenitesinde gözlenen artışlarla birlikte, böbrek hasarının erken dönemde tespitinde RI'nin değerli bir araç olduğunu göstermektedir (Elgazzar ve diğerleri, 2022). Araştırmamız kapsamında değerlendirilen köpeklerde sağaltım amaçlı olarak yalnızca allopurinol uygulaması gerçekleştirilmiş ve bu uygulama ile ilişkili olarak RI değerlerinde takip edilen ölçüm günlerinin tümünde grup I hastalarının rezistif indekslerinin grup II ve III de bulunan hastalara kıyasla yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Söz konusu durumun hem hastalık aktivitesi hem de allopurinol kullanımına bağlı oluşması muhtemel ksantin taşları ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Novellas ve diğerkleri. (2010) alışmasında, kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde PI'nin, böbrek hasarının şiddetini belirlemede önemli bir parametre olduğu bulunmuştur. Çalışma, PI'nin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde değerli bir araç olduğunu ve böbrek arterlerindeki kan akışının pulsasyonunun artmasıyla birlikte böbrek hasarının daha belirgin hale geldiğini göstermiştir (Novellas ve diğerkleri, 2010). Morrow ve diğerkleri. (1996) alışmasında, PI'nin böbrek fonksiyon bozukluğunu tespit etmedeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışma, PI'nin renal arterlerdeki kan akışının pulsasyonunu yansıttığını ve böbrek hasarının varlığını ve şiddetini belirlemede yardımcı olduğunu göstermiştir (Morrow ve diğerkleri, 1996). Tez çalışmamız kapsamında değerlendirilen hastalarda, meydana gelen PI değişimleri göz önüne alındığında hastalık aktivitesinin klinik yansımalarına paralellik gösterecek şekilde azalmaların bulunduğu özellikle 120. günde gerçekleştirilen ölçümlerde gruplar arasındaki farklılıkların ortadan kalktığı belirlendi. Bununla birlikte bahsedilen araştırmalara kıyasla araştırmamızda kullanılan köpeklerdeki değişimler ışığında RI' in renal hasarın takibinde PI değerleri yanında muhakkak takip edilmesi gereken bir parametre olduğu tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda leishmaniasis hastalarında böbrek hasarının gelişmesine bağlı olarak erken tanıda SDMA ve NGAL biyobelirteçlerinin yanında RI ve PI'lerin değerlendirilmesinin avantaj sağlayacağı sonucuna varıldı. Bu parametrelerin özellikle tubuler hasarı gösteren NGAL ile birlikte paralellik gösterdiği ve bu duruma bakıldığında tubuler hasar olan hastalarda da RI ve PI değerlerinde arttığı belirlendi. Söz konusu ultrasonografik ölçümlerin Evre I hastalarında değerlendirilmiş olması hastalık aktivitesinin erken aşamasında dahi renal kan akımı ve bununla ilişkili vasküler değişimleri etkileyebildiği ve hastaların klinik takiplerinde değerlendirilmesi gereken parametreler arasında olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Aikimbaev, K. S., Canataroglu, A., Ozbek, S., ve Usal, A. (2001). Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: Evaluation with duplex Doppler ultrasound. *Angiology*, 52(8), 697-701.
- AL-Fakhar, S. A. (2017). Circulating immune complexes in relation to polymorphonuclear leucocytes in patients infected with toxoplasmosis. *Biomedicine ve Pharmacotherapy Journal*, 10.
- Al-Fakhar, S. A., Ali, W. M., Obaid, K. Y., Mohammed, K. I. A., ve Ali, S. H. M. (2020). Association of circulating immune complexes in the development of visceral leishmaniasis. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13, 3284-3288.
- Alterini, B., Mori, F., Terzani, E., Raineri, M., Zuppiroli, A., De Saint Pierre, G., ... Fazzini, G. (1996). Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A close link. *Annali Italiani di Medicina Interna*, 11, 107-113.
- Alvar, J., Cañavate, C., Molina, R., Moreno, J., ve Nieto, J. (2004). Kanin leishmaniasis. *Advances in Parasitology*, 57, 1-88.
- Alves, G. B. B., Pinho, F. A., Silva, S. M., Cruz, M. S., ve Costa, F. A. (2010). Cardiac and pulmonary alterations in symptomatic and asymptomatic dogs infected naturally with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43(3), 310-315.
- Apostolopoulos, N., Mitropoulou, A., Thom, N., ve Moritz, A. (2018). Update on therapy and prevention of kanin leishmaniasis. *Tierarztl. Praxis. Ausg. K Kleintiere/Heimtiere*, 46, 315-322.
- Arroyo, V., ve Colmenero, J. (2003). Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *Journal of Hepatology*, 38(Suppl 1), 69-89.
- Ayvazoglu, C., Kızıltpe, Ş., Yaşar, Ü., Yaşar, Z. G., Demir, P., ve Tunc, A. C. (2023). Changes in cardiac troponin I (cTnI), T (cTnT), and some biochemical parameters in Arabian racehorses after training. *South African Journal of Animal Science*, 53(1), 1-6.

- Bakirci, S., Bilgiç, H. B., Köse, O., Aksulu, A., Hacılarlıoğlu, S., Erdoğan, H., ve Karagenç, T. (2016). Molecular and seroprevalence of kanin visceral leishmaniasis in West Anatolia, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 40(5), 637-644.
- Balikci, C., ve Ural, K. (2018). Evaluation of cardiopulmonary biomarkers during different stages of kanin visceral leishmaniasis. *Revista MVZ Córdoba*, 23(1), 6403-6413.
- Baneth G, Yasur-Landau D, Gilad M et al (2017) Canine leishmaniosis caused by *Leishmania major* and *Leishmania tropica*: comparative findings and serology. *Parasit Vectors* 10:113
- Baneth, G. (2006). Leishmaniasis. In C. E. Greene (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat* (3rd ed., pp. 685-698). Saunders.
- Baneth, G., ve Aroch, I. (2008). Kanin leishmaniasis: A diagnostic and clinical challenge. *Veterinary Journal*, 175(1), 14-15.
- Baneth, G., ve Shaw, S. E. (2002). Chemotherapy of kanin leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 106(4), 315-324.
- Baneth, G., Koutinas, A. F., Solano-Gallego, L., Bourdeau, P., ve Ferrer, L. (2008). Kanin leishmaniosis: New concepts and insights on an expanding zoonosis: Part one. *Trends in Parasitology*, 24(8), 324-330.
- Baneth, G., Nachum-Biala, Y., Adamsky, O., ve Gunther, I. (2022). *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum* infection in dogs and cats in central Israel. *Parasites ve Vectors*, 15, 147.
- Baral, R. M., Dhand, N. K., Freeman, K. P., Krockenberger, M. B., ve Govendir, M. (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(4), 317-325.
- Barr, S. C., Warner, K., ve Kornreich, B. G. (2008). Serum cardiac troponin I and cardiac lesion scores in a kanin model of acute myocarditis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(4), 626.
- Bartges, J. W., Willis, A. M., ve Polzin, D. J. (1996). Hypertension and renal disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26(6), 1331-1345.
- Baxarias, M., Homedes, J., Mateu, C., Attipa, C., ve Solano-Gallego, L. (2022). Use of preventive measures and serological screening tools for *Leishmania infantum* infection in

- dogs from Europe. *Parasites ve Vectors*, 15, 134.
- Becker, C. D., ve Cooperberg, P. L. (1988). Sonography of the hepatic vascular system. *American Journal of Roentgenology*, 150(5), 999-1005.
- Belinchón-Lorenzo, S., Iniesta, V., Parejo, J. C., Fernández-Cotrina, J., Muñoz-Madrid, R., Soto, M., ... Gómez Nieto, L. C. (2013). Detection of *Leishmania infantum* kinetoplast minicircle DNA by real time PCR in hair of dogs with leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 192(1-2), 43-50.
- Bodey, A. R., ve Mitchell, A. R. (1996). Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 37(3), 116-125.
- Boelaert, M., Bhattacharya, S., Chappuis, F., El Safi, S. H., Hailu, A., Mondal, D., ... Peeling, R. W. (2007). Evaluation of rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Nature Reviews Microbiology*, 5(S1), S30-S39.
- Bovée, K. C., Kronfeld, D. S., Ramberg, C., ve Goldschmidt, M. (1979). Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27, or 19% protein. *Investigative Urology*, 16(5), 378-384.
- Brachelente, C., Muller, N., Doherr, M. G., Sattler, U., ve Welle, M. (2005). Cutaneous leishmaniasis in naturally infected dogs is associated with a T helper-2-biased immune response. *Veterinary Pathology*, 42(2), 166-175.
- Braff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., ve Yerramilli, M. (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1699-1701.
- Braga, E. T., Leite, J. H. A. de C., Rosa, F. A., Tivelli, P., Araújo, A. M., de Almeida, B. F. M., ... Marcondes, M. (2015). Hypertension and its correlation with renal lesions in dogs with leishmaniosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 24(1), 45-51.
- Braun, J. P., Lefebvre, H. P., ve Watson, A. D. (2003). Creatinine in the dog: A review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(4), 162-179.
- Brkljacic, B., Mrzljak, V., Drinkovic, I., Soldo, D., Sabljarić-Matovinovic, M., ve Hebrang, A. (1994). Renal vascular resistance in diabetic nephropathy: Duplex Doppler US evaluation. *Radiology*, 192(2), 549-554.
- Brown, S. A., ve Henik, R. A. (1998). Diagnosis and treatment of systemic hypertension.

Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 28(6), 1481-1494.

- Brown, S. A., Crowell, W. A., Brown, C. A., Barsanti, J. A., ve Finco, D. R. (1997). Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Veterinary Journal*, 154(2), 93-109.
- Brunker, J. D., Ponzio, N. M., ve Payton, M. E. (2009). Indices of urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyl transpeptidase activities in clinically normal adult dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(2), 297-301.
- Burns, P. N. (1987). The physical principles of Doppler and spectral analysis. *Journal of Clinical Ultrasound*, 15(9), 567-590.
- Camargo-Neves, V. L. F., Glasser, C. M., Cruz, L. L., ve Almeida, R. G. D. (2006). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo. In *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo* (pp. 158-158).
- Carrillo, E., ve Moreno, J. (2009). Cytokine profiles in kanin visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128(1-3), 67-70.
- Carrillo, E., Moreno, J., ve Cruz, I. (2013). What is responsible for a large and unusual outbreak of leishmaniasis in Madrid? *Trends in Parasitology*, 29(11), 579-580.
- Casadei, A., Floreani, M., Fanolla, A., Cosio, G., ve Marchesi, M. (2003). Peripheral arterial disease in a population of type 2 diabetic patients: Its correlation with diabetic microangiopathy and laboratory parameters. *Minerva Cardioangiologica*, 51(4), 323-328.
- Casadei, A., Floreani, M., Fanolla, A., Gaspa, U., ve Marchesi, M. (2000). Renal Doppler color ultrasonography in the study of diabetic nephropathy. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia*, 72(5), 205-210.
- Cavaliero, T., Arnold, P., Mathis, A., Glaus, T., Hofmann-Lehmann, R., ve Deplazes, P. (1999). Clinical, serologic, and parasitologic follow-up after long-term allopurinol therapy of dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *Journal of veterinary internal medicine*, 13(4), 330-334.
- Chamizo, C., Moreno, J., ve Alvar, J. (2005). Semi-quantitative analysis of cytokine expression in asymptomatic kanin leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 103(1-2), 67-75.

- Chang, Y. J., Chan, I. P., Cheng, F. P., Wang, W. S., Liu, C. P., ve Lin, S. L. (2010). Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(3), 335-337.
- Chaskopoulou, A., Miaoulis, M., ve Kashefi, J. (2018). Ground ultra low volume (ULV) space spray applications for the control of wild sand fly populations (Psychodidae: Phlebotominae) in Europe. *Acta Tropica*, 182, 54-59.
- Chikazawa, S., ve Dunning, M. D. (2016). A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57(7), 348-353.
- Choi, H., Won, S., Chung, W., Lee, K., Chang, D., Lee, H., ve Yoon, J. (2003). Effect of intravenous mannitol upon the resistive index in complete unilateral renal obstruction in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 158-162.
- Cianciolo, R., Hokamp, J., ve Nabity, M. (2016). Advances in the evaluation of canine renal disease. *Veterinary Journal*, 215, 21-29.
- Cobrin, A., Blois, S., Kruth, S., Abrams-Ogg, A. C. G., ve Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655.
- Corpas-López, V., Merino-Espinosa, G., Acedo-Sánchez, C., Díaz-Sáez, V., Morillas-Márquez, F., ve Martín-Sánchez, J. (2016). Hair parasite load as a new biomarker for monitoring treatment response in kanin leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 223, 20-25.
- Corpas-López, V., Merino-Espinosa, G., Acedo-Sánchez, C., Díaz-Sáez, V., Navarro-Moll, M. C., Morillas-Márquez, F., ve Martín-Sánchez, J. (2018). Effectiveness of the sesquiterpene (-)-bisabolol in dogs with naturally acquired kanin leishmaniosis: An exploratory clinical trial. *Veterinary Research Communications*, 42(2), 121-130.
- Cortadellas, O., del Palacio, M. J. F., Bayón, A., Albert, A., ve Talavera, J. (2006). Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(4), 941-947.
- Cortes, S., Vaz, Y., Neves, R., Maia, C., Cardoso, L., ve Campino, L. (2012). Risk factors for kanin leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. *Veterinary Parasitology*, 189(2-4), 189-196.
- Costa, F. A., Goto, H., Saldanha, L. C., Silva, S. M., Sinhorini, I. L., Silva, T. C., ve Guerra, J. L. (2003). Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral

- leishmaniasis. *Veterinary Pathology*, 40(6), 677-684.
- Cotrina, J. F., Iniesta, V., Monroy, I., Baz, V., Hugnet, C., Marañón, F., ... ve Alonso, C. (2018). A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*, 36(15), 1972-1982.
- Courtenay, O., Carson, C., Calvo-Bado, L., Garcez, L. M., ve Quinnell, R. J. (2014). Heterogeneities in *Leishmania infantum* infection: Using skin parasite burdens to identify highly infectious dogs. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(1), e2583.
- Cowgill LD, Kallet AJ (1986). Systemic hypertension. In Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy IX. Philadelphia, WB Saunders, pp 360-364
- Cowgill, L., ve Langston, C. (2011). Acute kidney insufficiency. In Nephrology and Urology of Small Animals (pp. 472–523).
- D'Amico, G., ve Bazzi, C. (2003). Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International*, 63(3), 809–825. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x>
- Daley, C. A., Finn-Bodner, S. T., ve Lenz, S. D. (1994). Contrast-induced renal failure documented by color-Doppler imaging in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 30, 33–37.
- D'amico, G., ve Bazzi, C. (2003). Pathophysiology of proteinuria. *Kidney international*, 63(3), 809-825.
- Dantas-Torres, F., dos Santos Nogueira, F., Menz, I., Tabanez, P., da Silva, S. M., Ribeiro, V. M., ... ve Costa, C. H. N. (2020). Vaccination against canine leishmaniasis in Brazil. *International Journal for Parasitology*, 50(3), 171-176.
- Darmon, M., Schortgen, F., Vargas, F., Liazydi, A., Schlemmer, B., Brun-Buisson, C., ve Brochard, L. (2011). Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 37(1), 68–76.
- de Almeida Rocha, D., da Costa, L. M., Pessoa, G. D. Á. C., ve Obara, M. T. (2021). Methods for detecting insecticide resistance in sand flies: A systematic review. *Acta Tropica*, 213, 105747.
- de Brito, T., Hoshino-Shimizu, S., Neto, V. A., Duarte, I. S., ve Penna, D. O. (1975). Glomerular involvement in human kala-azar. A light, immunofluorescent, and electron microscopic study based on kidney biopsies. *American Journal of Tropical Medicine and*

- de Carvalho Nicolato, R., de Abreu, R. T., Roatt, B. M., de Oliveira Aguiar-Soares, R. D., Reis, L. E. S., Carvalho, M., ... ve Reis, A. B. (2013). Clinical forms of canine visceral leishmaniasis in naturally *Leishmania infantum*-infected dogs and related myelogram and hemogram changes. *PLoS One*, 8(12), e82947.
- de Oliveira Frazilio, F., de Almeida Borges, F., de Souza, A. I., Palumbo, M. I. P., do Nascimento Ramos, C. A., Freire, D. H., ... ve Barbosa, F. B. (2018). Biomarkers and renal arterial resistive index in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *Parasitology Research*, 117(11), 3399–3405.
- de Oliveira, G. G., de Oliveira Maia, J. R., de Oliveira Frazilio, F., Franco, P. A., ve de Souza, A. I. (2023). Urine specific gravity as an indicator for the determination of urinary GGT in dogs with visceral leishmaniasis. *Acta Veterinaria Brasilica*, 17(3).
- Derchi, L. E., Martinoli, C., Saffioti, S., Pontremoli, R., De Micheli, A., ve Bordone, C. (1994). Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Academic Radiology*, 1, 100–105.
- Desjeux, P. (2004). Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 27, 305–318.
- Devarajan, P. (2008). Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert opinion on medical diagnostics*, 2(4), 387-398.
- Di Pietro, S., Crinò, C., Falcone, A., Crupi, R., Francaviglia, F., Vitale, F., ve Giudice, E. (2020). Parasitemia and its daily variation in canine leishmaniasis. *Parasitology Research*, 119, 3541–3548.
- Dias, Á. F. D. L. R., Ayres, E. D. C. B. S., de Oliveira Martins, D. T., Maruyama, F. H., de Oliveira, R. G., de Carvalho, M. R., ... ve Sousa, V. R. F. (2020). Comparative study of the use of miltefosine, miltefosine plus allopurinol, and allopurinol in dogs with visceral leishmaniasis. *Experimental Parasitology*, 217, 107947.
- Díaz-Sáez, V., Merino-Espinosa, G., Morales-Yuste, M., Corpas-López, V., Pratlong, F., Morillas-Márquez, F., ve Martín-Sánchez, J. (2014). High rates of *Leishmania infantum* and *Trypanosoma nabiasi* infection in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in sympatric and syntrophic conditions in an endemic canine leishmaniasis area: Epidemiological consequences. *Veterinary Parasitology*, 202, 119–127.

- dos Santos, F. R., Vieira, P. M. A., Correa-Oliveira, R., Giunchetti, R. C., Carneiro, C. M., Reis, A. B., ve Malaquias, L. C. C. (2011). Qualitative and quantitative immunohistochemical evaluation of iNOS expression in the spleen of dogs naturally infected with *Leishmania chagasi*. *Parasitology Research*, 108, 1397–1403.
- dos Santos, J. P., Alves, L. C., Ramos, R. A., Pimentel, D. de S., de Carvalho, G. A., Monteiro, M. F., ve Faustino, M. A. (2013). Histological changes and immunolabeling of *Leishmania infantum* in kidneys and urinary bladder of dogs. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 22, 420–423.
- Dukes, J. (1992). Hypertension: A review of the mechanisms, manifestations, and management. *Journal of Small Animal Practice*, 33, 119–129.
- Elshafie, A. I., Ahlin, E., Mathsson, L., ElGhazali, G., ve Ronnelid, J. (2007). Circulating immune complexes (IC) and IC-induced levels of GM-CSF are increased in Sudanese patients with acute visceral *Leishmania donovani* infection undergoing sodium stibogluconate treatment: Implications for disease pathogenesis. *Journal of Immunology*, 178, 5383–5389.
- Elgazzar, Y. M., Ghanem, M. M., Abdel-Raof, Y. M., Kandiel, M. M., ve Helal, M. A. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine and Doppler ultrasonography in the diagnosis of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-11.
- Fernandez-Gallego, A., Feo Bernabe, L., Dalmau, A., Esteban-Saltiveri, D., Font, A., Leiva, M., ... ve Bardagí, M. (2020). Feline leishmaniosis: diagnosis, treatment and outcome in 16 cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(10), 993-1007.
- Finch, N. (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats: Methods and advantages over routine markers of renal function. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(9), 736–748.
- Finco, D. R. (2004). Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 289-294.
- Finn-Bodner, S. T., ve Hudson, J. A. (1981). Abdominal vascular sonography. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28, 887–941.
- Finn-Bodner, S. T., ve Hudson, J. A. (1998). Abdominal vascular sonography. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28, 887–941.

- Fisa, R., Gállego, M., Castillejo, S., Aisa, M. J., Serra, T., Riera, C., ... ve Portús, M. (1999). Epidemiology of canine leishmaniosis in Catalonia (Spain): The example of the Priorat focus. *Veterinary Parasitology*, 83, 87–97.
- Foglia Manzillo, V., Di Muccio, T., Cappiello, S., Scalone, A., Paparcone, R., Fiorentino, E., ... ve Oliva, G. (2013). Prospective study on the incidence and progression of clinical signs in naïve dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(5), e2225.
- Foglia Manzillo, V., Restucci, B., Pagano, A., Gradoni, L., ve Oliva, G. (2006). Pathological changes in the bone marrow of dogs with leishmaniosis. *Veterinary Record*, 158, 690–694.
- Fontes, J. L. M., Mesquita, B. R., Brito, R., Gomes, J. C. S., de Melo, C. V. B., ve Dos Santos, W. L. C. (2021). Anti-*Leishmania infantum* antibody-producing plasma cells in the spleen in canine visceral leishmaniasis. *Pathogens*, 10, 1635.
- Fórizs, Z., ve Hetényi, A. (1995). A CW-Doppler vizsgálat fizikai alapelvei. In *Angiológiai Doppler diagnosztika* (pp. 20–27). Budapest: Springer Hungarica.
- Francino, O., Altet, L., Sánchez-Robert, E., Rodríguez, A., Solano-Gallego, L., Alberola, J., Ferrer, L., Sánchez, A., ve Roura, X. (2006). Advantages of real-time PCR assay for diagnosis and monitoring of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 137, 214–221.
- Frauchiger, B., Nussbaumer, P., Hugentobler, M., ve Staub, D. (2000). Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, 827–832.
- Friedman, J. R. (2006). The prognostic value of the resistive index in renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(3), 456–470.
- Garcia, W. J., Anghelescu, N., Ferguson, D. C., ve Kruth, S. A. (2003). Thyroid dysfunction in nine dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 49–56.
- Garofalo, G., Lombardo, R., Canicattì, C., Spada, E., ve Ferroglio, E. (2021). Review of human leishmaniasis cases in Italy: A comprehensive overview and analysis. *Pathogens*, 10(3), 272.
- Garofolo, A., De Carlo, E., Lucifora, G., Spuria, L., Basile, P., Cocci, P., ... ve Nola, I. A.

- (2019). Serological evaluation of asymptomatic dogs living in an area of southern Italy where leishmaniosis is endemic. *Animals*, 9, 1063.
- Gasparini, M., ve Gray, K. L. (2011). Current and emerging strategies for the management of hypertension: Focus on aliskiren. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 627–636.
- Geffré, A., Concordet, D., Braun, J. P., ve Trumel, C. (2011). Reference limits: A review. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(3), 332–353.
- Geffré, A., Friedrichs, K., Harr, K., Concordet, D., Trumel, C., ve Braun, J. P. (2009). Reference values: A review. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(3), 288–298.
- Gelatt, MacKay, Brooks, ve Newell. (1999). Comparative Doppler imaging of the ophthalmic vasculature in normal Beagles and Beagles with inherited primary open-angle glaucoma. *Veterinary ophthalmology*, 2(2), 97-105.
- Genaro, O. (1993). *Leishmaniose visceral canina experimental* [Ph.D. thesis]. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Ghaffarifar, F., Foroutan, M., Molaei, S., ve Moradi-Asl, E. (2021). Synergistic Anti-Leishmanial Activities of Morphine and Imiquimod on *Leishmania infantum* (MCAN/ES/98/LIM-877). *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 15(2), 236.
- Gharbi, O., Doucet, A., Biourge, V., ve Boulouha, L. (2016). Clinicopathological changes in dogs with naturally acquired leishmaniasis treated with an antioxidative nutritional formulation. *Veterinary Record Open*, 3, e000182.
- Ghobadi, M. S., ve Molavi, G. H. (2021). Predictive value of Doppler ultrasound renal resistive index in assessing patients with acute kidney injury. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 15(2), 106–113.
- Giadinis, N. D., Papadopoulos, E., Koutsotolis, K., Roubies, N., ve Karatzias, H. (2008). Comparative efficacy of two insecticide impregnated dog collars for the prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Journal*, 175(3), 369–372.
- Giapitzoglou, S., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L. S., Kasabalis, D., Chatzis, M., Apostolidis, K., ... ve Mylonakis, M. E. (2020). Evaluation of serum symmetric dimethylarginine as a biomarker of kidney disease in canine leishmaniosis due to *Leishmania infantum*. *Veterinary parasitology*, 277, 109015.
- Giunchetti, R. C., Mayrink, W., Genaro, O., Carneiro, C. M., Corrêa-Oliveira, R., Martins-

- Filho, O. A., ... ve Reis, A. B. (2008). Relationship between canine visceral leishmaniosis and the Leishmune® vaccine efficacy: A follow-up study of vaccinated and control dogs in an endemic area. *Vaccine*, 26(46), 5687–5694.
- Gonçalves, R., Valadares, D. G., da Costa, F. A., Vieira, P. M. A., Coura, B. R., Reis, A. B., ... ve Giunchetti, R. C. (2011). Health monitoring of Leishmune® vaccinated dogs in Brazil: Serum antibody response and side effects. *The Veterinary Journal*, 188(2), 198–201.
- Goni, R., Rubio, M. A., Chávez, D., García, M. L., Miró, G., ve Montoya, A. (2016). Histopathological findings in kidneys of dogs with canine leishmaniasis. *Parasitology Research*, 115, 2709–2718.
- Gradoni, L. (2015). Canine leishmaniasis in the Mediterranean region: what is going on? In *Proceedings of the European Society of Veterinary Parasitology*.
- Gramiccia, M., Scalone, A., Di Muccio, T., Orsini, S., Fiorentino, E., ve Gradoni, L. (2013). The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. *Eurosurveillance*, 18(29), 20535.
- Grano, F. G., Silva, J. E. D. S., Melo, G. D., de Souza, M. S., Lima, V. M., ve Machado, G. F. (2018). Toll-like receptors and cytokines in the brain and in spleen of dogs with visceral leishmaniosis. *Veterinary parasitology*, 253, 30-38.
- Grauer, G. F., Greco, D. S., Getzy, D. M., Behrend, E. N., ve Shahar, R. (2000). Effects of furosemide and human recombinant erythropoietin on renal function, plasma renin activity, and aldosterone concentration in dogs with induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 61(9), 1087–1092.
- Guaguère, E., Prélaud, P., ve Craig, M. (2008). Clinical signs and diagnosis of canine leishmaniasis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 30(7), 432–439.
- Guarga, J. L., Moreno, J., Lucientes, J., Gracia, M. J., Peribáñez, M. A., Alvar, J., ve Castillo, J. A. (2002). Evaluation of a specific immunochemotherapy for the treatment of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 87(1-2), 51–60.
- Gullberg, R. M., ve Jarvis, G. A. (1994). Enzyme-linked immunosorbent assay. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 32, pp. 77–84). Humana Press.
- Gultekin, G., Pasa, S., Ural, K., Erdogan, H., Gonulveren, G., ve Gultekin, M. (2023). Arginine,

symmetric and asymmetric dimethylarginine levels in canine leishmaniasis. *Microbial Pathogenesis*, 178, 106085.

Guo, J., Wang, L., ve Xu, Q. (2009). Management of canine leishmaniasis: The role of prevention. *Parasitology Research*, 104(4), 799–805.

Güven, S., ve Aygün, A. (2021). Utility of renal resistive index in patients with acute kidney injury. *Acta Medica Mediterranea*, 37(2), 977–981.

Haase-Fielitz, A., Haase, M., ve Devarajan, P. (2014). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Annals of clinical biochemistry*, 51(3), 335-351.

Haddad, N., Saliba, H., Altamimi, S., ve Kebbe, L. (2015). Outbreaks of cutaneous leishmaniasis in Lebanon: A continuing burden in the context of the Syrian crisis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0003821.

Hall, J. A., Yerramilli, M. V. S. N., Obare, E., Yerramilli, M., ve Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(6), 1676-1683.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L. D., ve Jewell, D. E. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(3), 808-814.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L., ve Jewell, D. E. (2016). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 916–924.

Haller, M., Müller, W., Estelberger, W., ve Arnold, P. (1998). Single-injection inulin clearance—a simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Research in veterinary science*, 64(2), 151-156.

Harbord, J. M. (2021). Urolithiasis in cats and dogs. *Veterinary Record*, 189(3), e626.

Harrus, S., Waner, T., Strauss-Ayali, D., Bark, H., Jongejan, F., Hecht, G., ve Baneth, G. (2001). Dynamics of IgG1 and IgG2 subclass response in dogs naturally and experimentally infected with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Parasitology*, 99(1), 63-71.

- Haskal, Z. J., ve Kronzon, I. (1993). Evaluation of renal transplant dysfunction with duplex Doppler ultrasound. *American Journal of Kidney Diseases*, 21(2), 308–312.
- Hirsch, R., Dent, C., Pfriem, H., Allen, J., Beekman, R. H., Ma, Q., ... ve Devarajan, P. (2007). NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*, 22, 2089-2095.
- Hoffmann, K. L., Wood, A. K. W., ve Kirby, A. C. (1997). Use of Doppler ultrasonography to evaluate renal arterial blood flow in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 58(7), 697-701.
- Hokamp, J. A., ve Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28-56.
- Hokamp, J. A., Cianciolo, R. E., Boggess, M., Lees, G. E., Benali, S. L., Kovarsky, M., ve Nabity, M. B. (2016). Correlation of urine and serum biomarkers with renal damage and survival in dogs with naturally occurring proteinuric chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 591-601.
- Ibarra-Meneses, A. V., Moreno, J., & Carrillo, E. (2020). New strategies and biomarkers for the control of visceral leishmaniasis. *Trends in parasitology*, 36(1), 29-38.
- Ilchyshyn, N. P., Villiers, E., ve Monti, P. (2019). Validation of a spectrophotometric method for GGT measurement in canine urine and determination of the urine GGT-to-creatinine ratio reference interval and biological variation in 41 healthy dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(1), 33-39.
- Jambulingam, P., Kumar, N. P., Nandakumar, S., Paily, K. P., ve Srinivasan, R. (2017). Domestic dogs as reservoir hosts for *Leishmania donovani* in the southernmost Western Ghats in India. *Acta tropica*, 171, 64-67.
- Jiménez, M., Ferrer-Dufol, M., Cañavate, C., Gutiérrez-Solar, B., Molina, R., Lagun, F., ... ve Alvar, J. (1995). Variability of *Leishmania (Leishmania) infantum* among stocks from immunocompromised, immunocompetent patients and dogs in Spain. *FEMS Microbiology Letters*, 131(2), 197-204.
- Kakimoto, Y., ve Akazawa, S. (1970). Isolation and identification of NG, NG-and NG, N'-G-dimethylarginine, Nε-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-and galactosyl-δ-hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry*, 245(21), 5751-5758.

- Kantrowitz, B. M., Nyland, T. G., ve Fisher, P. (1989). Estimation of portal blood flow using duplex real-time and pulsed Doppler ultrasound imaging in the dog. *Veterinary Radiology*, 30(5), 222-226.
- Karakus, M., Gocmen, B., ve Özbel, Y. (2017). Insecticide susceptibility status of wild-caught sand fly populations collected from two leishmaniasis endemic areas in Western Turkey. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 11, 86.
- Kaya, M., Pekcan, Z., Sen, Y., Boztok, B., Senel, O. O., ve Bumin, A. (2011). Effects of short-acting anaesthetics on haemodynamic function as determined by Doppler US in rabbits. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17, 713-719.
- Kaye, P. M., ve Beattie, L. (2016). Lessons from other diseases: Granulomatous inflammation in leishmaniasis. *Seminars in Immunopathology*, 38, 249-260.
- Keogan, M., Hertzberg, B., Kliewer, M., DeLong, D. M., Paulson, E. K., ve Carrol, B. A. (1996). Doppler sonography in the diagnosis of antepartum pyelonephritis: Value of intrarenal resistive index measurements. *Journal of Ultrasound Medicine*, 15, 13-17.
- Kerl, M., ve Cook, C. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20, 31-38.
- Kıral, F. K., Seyrek, K., Pasa, S., Ertabaklar, H., ve Ünsal, C. (2004). Some haematological, biochemical and electrophoretic findings in dogs with visceral leishmaniasis.
- Kier, R., Taylor, K. J. W., Feyock, A. L., ve Ramos, I. M. (1990). Renal masses: Characterization with Doppler US. *Radiology*, 176, 703-707.
- Kim, S. H., Kim, S. M., Lee, H. K., Kim, S., Lee, J. S., ve Han, M. C. (1992). Diabetic nephropathy: Duplex Doppler ultrasound findings. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 18, 75-81.
- Kircher, P. R., Spaulding, K. A., Vaden, S., Lang, J., Doherr, M., ve Gaschen, L. (2004). Doppler ultrasonographic evaluation of gastrointestinal hemodynamics in food hypersensitivities: a canine model. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 605-611.
- Kobayashi, D. L., Peterson, M. E., Graves, T. K., Nichols, C. E., ve Lesser, M. (1990). Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(2), 58-62.

- Koda, M., Murawaki, Y., ve Kawasaki, H. (2000). Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15(12), 1424-1429.
- Koenhems, L., Toydemir, S., Uçmak, M., Gönül, R., ve Or, M. E. (2009). Evaluation of early renal disease in bitches with pyometra based on renal Doppler ultrasonography. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51, 1–8.
- Kopke, M. A., Burchell, R. K., Ruaux, C. G., et al. (2018). Variability of symmetric dimethylarginine in apparently healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 736–742.
- Kost, W. D. O., Pereira, S. A., Figueiredo, F. B., Mendes Junior, A. A. V., Madeira, M. D. F., Miranda, L. D. F. C., ... Menezes, R. C. (2021). Frequency of detection and load of amastigotes in the pancreas of Leishmania infantum-seropositive dogs: Clinical signs and histological changes. *Parasites ve Vectors*, 14, 321.
- Kotnik, T., Moreno, J., Šoba, B., Krt, B., Skvarc, M., Rataj, A. V., ... Verbic, U. R. (2021). Kanin leishmaniasis prevalence in the Slovenian dog population. *Journal of Veterinary Research*, 65, 161–167.
- Koutinas, A. F., ve Koutinas, C. K. (2014). Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in kanin leishmaniasis due to Leishmania infantum/chagasi. *Veterinary Pathology*, 51, 527–538.
- Krockenberger, M., White, J., Hernandez, J., Mason, G., Davidson, M., ve Chin, M. (2002). Color Doppler imaging of the renal arteries and its application in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 12–20.
- Lachaud, L., Dedet, J. P., Marty, P., Faraut, F., Buffet, P., Gangneux, J. P., Ravel, C., Bastien, P., ve Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France. (2013). Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Eurosurveillance*, 18, 20534.
- Lafortune, M., Patriquin, H., Demeule, E., Trinh, B. C., Dufresne, M. P., Legault, L., ve Raymond, J. (1992). Renal arterial stenosis: slowed systole in the downstream circulation--experimental study in dogs. *Radiology*, 184(2), 475-478.
- Lamb, C. R. (1998). Ultrasonography of portosystemic shunts in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28(4), 725-753.
- Lamb, C. R., Burton, C. A., and Carlisle, C. H. (1999). Doppler measurement of hepatic arterial

flow in dogs: technique and preliminary findings. *Veterinary radiology & ultrasound*, 40(1), 77-81.

Langhorn, R., Kieler, I. N., Koch, J., Christiansen, L. B., ve Jessen, L. R. (2018). Symmetric dimethylarginine in cats with hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 57-63.

Laste, N. J., ve Harpster, N. K. (1995). A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism. *American Animal Hospital Association*, 31, 492–500.

Le Roy, B., Kowalkowski, K., Blomme, E., Palm, C., Westropp, J., ve Cowgill, L. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentrations in urine from normal dogs and dogs with kidney injury. *Proceedings of the American College for Veterinary Clinical Pathology*, December, 3, 601-602.

Lee, J., Park, S., Ko, H., Kang, T., ve Nam, K. (2005). Role of Doppler ultrasonography in evaluation of renal artery stenosis and resistance index. *Journal of the Korean Society of Ultrasound in Medicine*, 24, 197–202.

Lee, S., Park, N., Kim, J., & Eom, K. D. (2014). Doppler ultrasonographic evaluation of renal arterial resistive and pulsatility indices in overhydrated Beagles. *American Journal of Veterinary Research*, 75(4), 344-348.

Lima, I. S., Solcá, M. S., Tafuri, W. L., ve Dos-Santos, W. L. C., De Freitas, L. A. R. (2019). Assessment of histological liver alterations in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *Parasites ve Vectors*, 12, 487.

Lombardo, G., Pennisi, M. G., Lupo, T., Migliazzo, A., Caprì, A., ve Solano-Gallego, L. (2012). Detection of *Leishmania infantum* DNA by real-time PCR in kanin oral and conjunctival swabs and comparison with other diagnostic techniques. *Veterinary Parasitology*, 184, 10–17.

López-Peña, M., Alemán, N., Muñoz, F., Fondevila, D., Suárez, M. L., Goicoa, A., ve Nieto, J. M. (2009). Visceral leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: A case report. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51, 20–22.

Lund, B., Kumor, K., Anderson, E., Cummings, A., ve Fraga, M. (2012). Doppler ultrasound assessment of renal vascular resistance in the evaluation of hypertension in dogs. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 53, 345–351.

Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M., ve Klausner, J. S. (1999). Health status

- and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(9), 1336-1341.
- Maia, C., ve Campino, L. (2008). Methods for diagnosis of kanin leishmaniasis and immune response to infection. *Veterinary Parasitology*, 158, 274–287. [PubMed]
- Maia, C., ve Campino, L. (2012). Cytokine and phenotypic cell profiles of *Leishmania infantum* infection in the dog. *Journal of Tropical Medicine*, 2012, 541571.
- Manna, L., Gravino, A. E., Picillo, E., Decaro, N., ve Buonavoglia, C. (2008). *Leishmania* DNA quantification by real-time PCR in naturally infected dogs treated with miltefosine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1149, 358–360.
- Manna, L., Corso, R., Galiero, G., Cerrone, A., Muzj, P., ve Gravino, A. E. (2015). Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasites ve vectors*, 8, 1-9.
- Manning, T., Oakes, L., Murphy, J., Cox, E., Smith, S., ve Ryan, S. (2011). Renal artery Doppler measurements and the development of renal disease in cats. *The Veterinary Journal*, 188, 212–217.
- Maroto, A., Ginès, A., Saló, J., Clària, J., Ginès, P., Anibarro, L., ... ve Rodés, J. (1994). Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*, 20(4), 839-844.
- Martin Sanchez, J., Morillas Marquez, F., Sanchiz Marin, M. C., ve Acedo Sanchez, C. (1994). Isoenzymatic characterization of the etiologic agent of kanin leishmaniasis in the Granada region of southern Spain. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50, 758–762.
- Martínez-Hernández, L., Casamian-Sorrosal, D., Barrera-Chacón, R., Cuesta-Gerveno, J. M., Belinchón-Lorenzo, S., Nieto, L. G., ve Duque-Carrasco, F. J. (2017). Comparison of myocardial damage among dogs at different stages of clinical leishmaniasis and dogs with idiopathic chronic kidney disease. *The Veterinary Journal*, 221, 1-5.
- Martinez-Subiela, S., Strauss-Ayali, D., Cerón, J. J., ve Baneth, G. (2011). Acute phase protein response in experimental canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 180(3-4), 197-202.
- Martín-Sánchez, J., Acedo, C., Muñoz-Pérez, M., Pesson, B., Marchal, O., ve Morillas-

- Márquez, F. (2007). Infection by *Leishmania infantum* in cats: Epidemiological study in Spain. *Veterinary Parasitology*, 145, 267–273.
- Martin-Sanchez, J., Gramiccia, M., Di Muccio, T., Ludovisi, A., ve Morillas-Márquez, F. (2004). Isoenzymatic polymorphism of *Leishmania infantum* in southern Spain. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 98, 228–232.
- Martín-Sánchez, J., Lepe, J. A., Toledo, A., Ubeda, J. M., Guevara, D. C., Morillas-Márquez, F., ve Gramiccia, M. (1999). *Leishmania (Leishmania) infantum* enzymatic variants causing kanin leishmaniasis in the Huelva province (South-West Spain). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93, 495–496.
- Martin-Sanchez, J., Lopez-Lopez, M. C., Acedo-Sanchez, C., Castro-Fajardo, J. J., Pineda, J. A., ve Morillas-Marquez, F. (2001). Diagnosis of infections with *Leishmania infantum* using PCR-ELISA. *Parasitology*, 122, 607–615.
- Martín-Sánchez, J., Rodríguez-Granger, J., Morillas-Márquez, F., Merino-Espinosa, G., Sampedro, A., Aliaga, L., ... ve Díaz-Sáez, V. (2020). Leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Integration of human, animal and environmental data through a One Health approach. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(6), 2423-2434.
- Marty, P., Izri, A., Ozon, C., Haas, P., Rosenthal, E., Del Giudice, P., ... ve Le Fichoux, Y. (2007). A century of leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Annals of Tropical Medicine ve Parasitology*, 101(7), 563-574.
- Marzano, M. A., Pompili, M., Rapaccini, G. L., Covino, M., Cotroneo, P., Manto, A., ... ve Gasbarrini, G. (1998). Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology*, 209(3), 813-817.
- Mastellone, V., Musco, N., Vassalotti, G., Piantedosi, D., Vastolo, A., Cutrignelli, M. I., ... ve Lombardi, P. (2020). A Nutritional Supplement (DiLsh™) Improves the Inflammatory Cytokines Response, Oxidative Stress Markers and Clinical Signs in Dogs Naturally Infected by *Leishmania infantum*. *Animals*, 10(6), 938.
- Mateo, M., Maynard, L., Vischer, C., Bianciardi, P., ve Miró, G. (2009). Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis. *Parasitology research*, 105, 155-162.
- Matsumura, K., Kazuta, Y., Endo, R., Tanaka, K., ve Inoue, T. (1986). Detection of circulating

immune complexes in the sera of dogs infected with *Dirofilaria immitis*, by Clq-binding enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Helminthology*, 60, 239–243.

Meléndez-Lazo, A., Ordeix, L., Planellas, M., Pastor, J., ve Solano-Gallego, L. (2018). Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with *Leishmania infantum*: Comparison of five different clinical classification systems. *Research in Veterinary Science*, 117, 18-27.

Meléndez-Lazo, A., Ordeix, L., Planellas, M., Pastor, J., ve Solano-Gallego, L. (2018). Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with *Leishmania infantum*: Comparison of five different clinical classification systems. *Research in Veterinary Science*, 117, 18-27.

Melo, F. A., Moura, E. P., Ribeiro, R. R., Alves, C. F., Caliari, M. V., Tafuri, W. L., ... ve Tafuri, W. L. (2009). Hepatic extracellular matrix alterations in dogs naturally infected with *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*. *International Journal of Experimental Pathology*, 90(5), 538-548.

Merino-Espinosa, G., Corpas-López, V., Díaz-Sáez, V., Morillas-Márquez, F., Tercedor-Sánchez, J., Azaña-Defez, J. M., ... ve Martín-Sánchez, J. (2018). Cutaneous leishmaniasis by *Leishmania infantum*: Behind granulomatous lesions of unknown aetiology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 117–124.

Miles, S. A., Conrad, S. M., Alves, R. G., Jeronimo, S. M., ve Mosser, D. M. (2005). A role for IgG immune complexes during infection with the intracellular pathogen *Leishmania*. *Journal of Experimental Medicine*, 201, 747–754.

Miró, G., Oliva, G., Cruz, I., Cañavate, C., Mortarino, M., Vischer, C., ve Bianciardi, P. (2009). Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 397-404.

Mitchell, S. K., Toal, R. L., Daniel, G. B., ve Rohrbach, B. W. (1998). Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-wave Doppler and quantitative renal scintigraphy. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 39(5), 451-458.

Miyajima, T., Yokoyama, H., Taira, H., ve Tsuji, Y. (2005). Quantitative estimation of renal blood flow by power Doppler ultrasonography in renovascular hypertensive dogs. *Kidney international*, 68(6), 2781-2786.

- Molina, R., ve Jiménez, M. (2022). Assessing the susceptibility to permethrin and deltamethrin of two laboratory strains of *Phlebotomus perniciosus* from Madrid region, Spain. *Acta Tropica*, 231, 106453.
- Montoya, A., Checa, R., Marino, V., Gálvez, R., Portero, M., De Mari, K., Navarro, C., ve Miró, G. (2021). Antibodies elicited by the CaniLeish® vaccine: Long-term clinical follow-up study of dogs in Spain. *Parasitology Research*, 120, 1471–1479.
- Moore, L., Bell, R., Carroll, L., Smith, H., ve Trent, J. (2009). Clinical implications of Doppler-derived renal resistive index values in hypertensive dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 928–933.
- Morales-Yuste, M., Morillas-Márquez, F., Díaz-Sáez, V., Barón-López, S., Acedo-Sánchez, C., ve Martín-Sánchez, J. (2012). Epidemiological implications of the use of various methods for the diagnosis of canine leishmaniasis in dogs with different characteristics and in differing prevalence scenarios. *Parasitology Research*, 111, 155–164.
- Moreno, J. (2019). Assessment of vaccine-induced immunity against canine visceral leishmaniasis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 168.
- Morillas-Márquez, F., Díaz-Sáez, V., Morillas-Mancilla, M. J., Corpas-López, V., Merino-Espinosa, G., Gijón-Robles, P., ve Martín-Sánchez, J. (2017). Phlebotomine sandflies (Diptera, Phlebotomidae) of Lanzarote Island (Canary Islands, Spain): Ecological survey and evaluation of the risk of *Leishmania* transmission. *Acta Tropica*, 168, 16-20.
- Morrow, K. L., Salman, M. D., Lappin, M. R., ve Wrigley, R. (1996). Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 37(3), 193-199.
- Mostbeck, G. H., Gössinger, H. D., Mallek, R., Siostrzonek, P., Schneider, B., ve Tscholakoff, D. (1990). Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*, 175(2), 511-513.
- Murray, H. W., Berman, J. D., Davies, C. R., ve Saravia, N. G. (2005). Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, 366, 1561–1577.
- Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., ... ve Relford, R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1036-1044.

- Nabity, M. B., Lees, G. E., Cianciolo, R., Boggess, M. M., Steiner, J. M., ve Suchodolski, J. S. (2012). Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 282-293.
- Nautrup, C. P. (1998). Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation. *Reproduction*, 112(2), 301-314.
- Nelson, T. R., ve Pretorius, D. H. (1988). The Doppler signal: Where does it come from and what does it mean? *American Journal of Roentgenology*, 151, 439-447.
- Nickolas, T. L., O'Rourke, M. J., Yang, J., Sise, M. E., Canetta, P. A., Barasch, N., ... ve Barasch, J. (2008). Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Annals of Internal Medicine*, 148(11), 810-819.
- Nicolato, R. D. C., Abreu, R. T. D., Roatt, B. M., Aguiar-Soares, R. D. D. O., Reis, L. E. S., Carvalho, M. D. G., ... ve Reis, A. B. (2013). Clinical forms of canine visceral leishmaniasis in naturally *Leishmania infantum*-infected dogs and related myelogram and hemogram changes. *PloS one*, 8(12), e82947.
- Nieto, C. G., Navarrete, I., Habela, M. A., Serrano, F., ve Redondo, E. (1992). Pathological changes in kidneys of dogs with natural *Leishmania* infection. *Veterinary Parasitology*, 45, 33-47.
- Noli, C., ve Saridomichelakis, M. N. (2014). An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). *Veterinary Journal*, 202, 425-435.
- Norris, C. S., Pfeiffer, J. S., Rittgers, S. E., ve Barnes, R. W. (1984). Noninvasive evaluation of renal artery stenosis and renovascular resistance: experimental and clinical studies. *Journal of Vascular Surgery*, 1(1), 192-201.
- Novellas, R., Ruiz de Gopegui, R., ve Espada, Y. (2010). Assessment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Veterinary Record*, 166(20), 618-623.
- Nunes, M. C., Júnior, M. H., Diamantino, A. C., Gelape, C. L., ve Abreu Ferrari, T. C. (2017). Cardiac manifestations of parasitic diseases. *Heart*, 103, 651-658.
- Nydegger, U. E. (2007). Immune complex pathophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1109, 66-83.

- Nyland, T. G., ve Fisher, P. E. (1990). Evaluation of experimentally induced canine hepatic cirrhosis using duplex Doppler ultrasound. *Veterinary Radiology*, 31(4), 189-194.
- Nyland, T. G., Fisher, P. E., Doverspike, M., Hornof, W. J., ve Olander, H. J. (1993). Diagnosis of urinary tract obstruction in dogs using duplex Doppler ultrasonography. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 34(5), 348-352.
- Nyland, T. G., Fisher, P. E., Gregory, C. R., ve Wisner, E. R. (1997). Ultrasonographic evaluation of renal size in dogs with acute allograft rejection. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 38(1), 55-61.
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S., ve Wisner, E. (1995). Physical principles, instrumentation, and safety of diagnostic ultrasound. In T. G. Nyland ve J. S. Mattoon (Eds.), *Veterinary Diagnostic Ultrasound* (pp. 13-17). Philadelphia: WB Saunders.
- Nyman, H. T., Kristensen, A. T., Skovgaard, I. M., ve McEvoy, F. J. (2005). Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 46(5), 404-410.
- Nyman, H. T., Nielsen, O. L., McEvoy, F. J., Lee, M. H., Martinussen, T., Hellmén, E., ve Kristensen, A. T. (2006). Comparison of B-mode and Doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant mammary tumors in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 985-991.
- Olias-Molero, A. I., de la Fuente, C., Cuquerella, M., Torrado, J. J., ve Alunda, J. M. (2021). Antileishmanial drug discovery and development: time to reset the model?. *Microorganisms*, 9(12), 2500.
- Oliva, G., Roura, X., Crotti, A., Maroli, M., Castagnaro, M., Gradoni, L., ... ve Zini, E. (2010). Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1192-1198.
- Ordeix, L., Solano-Gallego, L., Fondevila, D., Ferrer, L., ve Fondati, A. (2005). Papular dermatitis due to *Leishmania* spp. infection in dogs with parasite-specific cellular immune responses. *Veterinary Dermatology*, 16, 187–191.
- Pagitz, M., Frommlet, F., ve Schwendenwein, I. (2007). Evaluation of biological variance of cystatin C in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 936-942.

- Palatnik-de-Sousa, C. B. (2012). Vaccines for canine leishmaniasis. *Frontiers in immunology*, 3, 69.
- Palm, C. A., Segev, G., Cowgill, L. D., LeRoy, B. E., Kowalkowski, K. L., Kanakubo, K., ve Westropp, J. L. (2016). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for identification of acute kidney injury and recovery in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 200-205.
- Paltrinieri, S., Gradoni, L., Roura, X., Zatelli, A., ve Zini, E. (2016). Laboratory tests for diagnosing and monitoring kanin leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*, 45, 552–578.
- Pasa, S., Toz, S. O., Voyvoda, H., ve Ozbel, Y. (2005). Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniosis treated with allopurinol and sodium stibogluconate. *Veterinary Parasitology*, 128(3-4), 243-249.
- Patriquin, H. B., O'Regan, S., Robitaille, P., ve Paltiel, H. (1989). Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology*, 172(3), 625-628.
- Paz, E., Mark, A., Choi, Y., Ting, A., Smith, R., ve Fitzgerald, K. (2007). Renal vascular resistance and renal perfusion in systemic hypertension: Findings from Doppler studies. *American Journal of Hypertension*, 20, 543-550.
- Pelander, L., Häggström, J., Larsson, A., Syme, H., Elliott, J., Heiene, R., ve Ljungvall, I. (2019). Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 630-639.
- Petersen, L. J., Petersen, J. R., Talleruphuus, U., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., ve Jensen, H. A. (1997). The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 12(7), 1376-1380.
- Platt, J. F. (1992). Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 158(5), 1035-1042.
- Platt, J. F. (1997, February). Doppler ultrasound of the kidney. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 18, No. 1, pp. 22-32). WB Saunders.

- Platt, J. F., Ellis, J. H., Rubin, J. M., DiPietro, M. A., ve Sedman, A. B. (1990). Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 154(6), 1223-1227.
- Platt, J. F., Ellis, J. H., Rubin, J. M., Merion, R. M., ve Lucey, M. R. (1994). Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology*, 20(2), 362-369.
- Platt, J. F., Rubin, J. M., ve Ellis, J. H. (1991). Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*, 179(2), 419-423.
- Poli, A., Abramo, F., Mancianti, F., Nigro, M., Pieri, S., ve Bionda, A. (1991). Renal involvement in canine leishmaniasis: A light-microscopic, immunohistochemical, and electron-microscopic study. *Nephron*, 57, 444–452.
- Pollard, R., Nyland, T. G., Bernstein, L., Gregory, C. R., ve Hornof, W. J. (1999). Ultrasonographic evaluation of renal autografts in normal cats. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 40(4), 380-385.
- Pontremoli, R., Viazzi, F., Martinoli, C., Ravera, M., Nicoletta, C., Berruti, V., ... ve Deferrari, G. (1999). Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 14(2), 360-365.
- Proverbio, D., Spada, E., Bagnagatti De Giorgi, G., ve Perego, R. (2014). Failure of miltefosine treatment in two dogs with natural *Leishmania infantum* infection. *Case Reports in Veterinary Medicine*, 2014(1), 640151.
- Proverbio, D., Spada, E., de Giorgi, G. B., ve Perego, A. R. (2016). Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis. *Veterinary World*, 9, 904–908. [doi:10.14202/vetworld.2016.904-908]
- Quinnell, R. J., ve Courtenay, O. (2009). Transmission, reservoir hosts, and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology*, 136, 1915–1934.
- Radermacher, J. (2008). Diagnosis and management of renovascular disease. *Evidence-Based Nephrology*, 223-230.

- Rallis, T., Day, M. J., Saridomichelakis, M. N., Adamama-Moraitou, K. K., Papazoglou, L., Fytianou, A., ve Koutinas, A. F. (2005). Chronic hepatitis associated with canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*): A clinicopathological study of 26 cases. *Journal of Comparative Pathology*, 132, 145–152.
- Ramos, I., Fernandez, L. A., Morse, S. S., Fortune, K. L., ve Taylor, K. J. (1988). Detection of neovascular signals in a 3 day Walker 256 rat carcinoma by CW Doppler ultrasound. *Ultrasound in Medicine ve Biology*, 14(2), 123-126.
- Ramsey, C. C., Burney, D. P., Macintire, D. K., ve Finn-Bodner, S. T. (1990). Use of streptokinase in four dogs with thrombosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209, 780-785.
- Reed, H., Wills, M., Johnson, L., ve Robertson, K. (2003). Quantification of renal resistive index in dogs with early renal dysfunction. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 233-239.
- Reis, A. B., Martins-Filho, O. A., Teixeira-Carvalho, A., Giunchetti, R. C., Carneiro, C. M., Mayrink, W., Tafuri, W. L., ve Corrêa-Oliveira, R. (2009). Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128, 87–95.
- Relford, R., Robertson, J., ve Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: Improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960.
- Requena, J. M., Soto, M., Doria, M. D., ve Alonso, C. (2000). Immune and clinical parameters associated with *Leishmania infantum* infection in the golden hamster model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 76, 269–281.
- Ribeiro, V. M., Bahia, E. M., ve Teles, P. P. A. (2013). Evaluation of immunotherapy assessment Leishtec R associated with allopurinol in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*—Preliminary studies. In *Fifth World Congress on Leishmaniasis*, Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil.
- Rifkin, M. D., Needleman, L., Pasto, M. E., Kurtz, A. B., Foy, P. M., McGlynn, E., ... ve Goldberg, B. B. (1987). Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *American Journal of Roentgenology*, 148(4), 759-762.

- Rivers, B. J., Walter, P. A., O'Brien, T. D., ve Polzin, D. J. (1996). Duplex Doppler estimation of Pourcelot resistive index in arcuate arteries of sedated normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(1), 28-33.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., Polzin, D. J., ve King, V. L. (1997). Duplex Doppler estimation of intrarenal Pourcelot resistive index in dogs and cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), 250-260.
- Roatt, B. M., de Oliveira Cardoso, J. M., De Brito, R. C. F., Coura-Vital, W., de Oliveira Aguiar-Soares, R. D., ve Reis, A. B. (2020). Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104, 8965-8977.
- Rodrigues, A., Alexandre-Pires, G., Valério-Bolas, A., Santos-Mateus, D., Rafael-Fernandes, M., Pereira, M. A., ... ve Santos-Gomes, G. (2019). Dog hepatocytes are key effector cells in the liver innate immune response to *Leishmania infantum*. *Parasitology*, 146(6), 753-764.
- Rosa, F. A., Leite, J. H. A. C., Braga, E. T., Moreira, P. R. R., Baltazar, F. H., Biondo, A. W., ... ve Marcondes, M. (2014). Cardiac lesions in 30 dogs naturally infected with *Leishmania infantum* chagasi. *Veterinary Pathology*, 51, 603-606.
- Rossi, M., ve Fasel, N. (2018). How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions! *International Immunology*, 30, 103–111.
- Ruau, C. G., Carney, P. C., Suchodolski, J. S., ve Steiner, J. M. (2012). Estimates of biological variation in routinely measured biochemical analytes in clinically healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), 541-547.
- Ruddy, R., Higgs, J., Johnson, E., ve Taylor, G. (2014). The use of Doppler ultrasonography to assess renal blood flow in the evaluation of hypertension in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44, 837-846.
- Saeed, A., Vellanki, P., Cook, A., Murray, B., Thompson, J., ve Bradford, S. (2004). Color Doppler ultrasound in diagnosis of renal artery stenosis: A comparative study. *The Journal of Urology*, 172, 1474-1480.
- Sánchez, C. A., Sánchez, J. M., Bernal, I. D. V., Marín, M. C. S., Louassini, M., Maldonado, J. A., ve Márquez, F. M. (1996). Leishmaniasis eco-epidemiology in the Alpujarra region (Granada Province, Southern Spain). *International Journal for Parasitology*, 26, 303–310.

- Sari, A., Dinc, H., Zibandeh, A., TELATAR, M., ve GÜMELE, H. R. (1999). Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Investigative radiology*, 34(11), 718.
- Saridomichelakis, M. N., ve Dip, E. C. V. D. (2019). Treatment of canine leishmaniosis and the development of drug resistance. *Advancing the Veterinary Profession in Eastern Europe*, 24.
- Sarkari, B., Ashrafmansouri, M., Hatam, G., Habibi, P., ve Abdolahi Khabisi, S. (2014). Performance of an ELISA and indirect immunofluorescence assay in serological diagnosis of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Iran. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014(1), 505134.
- Scalone, A., De Luna, R., Oliva, G., Baldi, L., Satta, G., Vesco, G., ... ve Gradoni, L. (2002). Evaluation of the *Leishmania* recombinant K39 antigen as a diagnostic marker for canine leishmaniasis and validation of a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. *Veterinary Parasitology*, 104(4), 275-285.
- Schärz, M., Ohlerth, S., Achermann, R., Gardelle, O., Roos, M., Saunders, H. M., ... ve Kaser-Hotz, B. (2005). Evaluation of quantified contrast-enhanced color and power Doppler ultrasonography for the assessment of vascularity and perfusion of naturally occurring tumors in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(1), 21-29.
- Schmidt-Ott, K. M., Mori, K., Kalandadze, A., Li, J. Y., Paragas, N., Nicholas, T., ... ve Barasch, J. (2006). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(4), 442-449.
- Schnell, D., Deruddre, S., Harrois, A., Pottecher, J., Cosson, C., Adoui, N., ... & Duranteau, J. (2012). Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock*, 38(6), 592-597.
- Scorza, B. M., Mahachi, K. G., Cox, A. C., Toepp, A. J., Leal-Lima, A., Kumar Kushwaha, A., ... ve Petersen, C. A. (2021). *Leishmania infantum* xenodiagnosis from vertically infected dogs reveals significant skin tropism. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(10), e0009366.
- Seikaly, M., Kronenberger, C., Haq, S., ve Mikula, K. (2007). Renal Doppler ultrasonography for the assessment of renal artery stenosis in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48, 67-72.
- Senbagavalli, P., Hilda, J. N., Ramanathan, V. D., Kumaraswami, V., Nutman, T. B., ve Babu,

- S. (2012). Immune complexes isolated from patients with pulmonary tuberculosis modulate the activation and function of normal granulocytes. *Clinical and Vaccine Immunology*, 19, 1965–1971.
- Shimizu, Y., Itoh, T., Hougaku, H., Nagai, Y., Hashimoto, H., Sakaguchi, M., ... ve Hori, M. (2001). Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertension Research*, 24(1), 13-17.
- Shokeir, A. A., Provoost, A. P., El-Azab, M., Dawaba, M., & Nijman, R. J. (1996). Renal Doppler ultrasound in children with obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. *The Journal of urology*, 156(4), 1455-1458.
- Shokeir, A. A., Provoost, A. P., El-Azab, M., Dawaba, M., Shokeir, M. A., & Nijman, R. J. (1997). Renal Doppler ultrasonography in children with equivocal obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and frusemide. *British journal of urology*, 80(2), 313-318.
- Sicari, R., Galli, S., Luce, M., Monaca, M., ve Molinari, R. (2007). Renal resistive index: A tool for monitoring hypertensive patients. *International Journal of Cardiology*, 122, 148-154.
- Singh, S., ve Sivakumar, R. (2004). Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 10(6), 307-315.
- Slappendel, R. J., ve Teske, E. (1997). The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimonate (Glucantime®) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. *Veterinary Quarterly*, 19(1), 10-13.
- Soares, M. J. V., Moraes, J. R. E., ve Moraes, F. R. (2009). Renal involvement in canine leishmaniasis: A morphological and immunohistochemical study. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 61, 785–790.
- Soares, M. J. V., Moraes, J. R. E., Palmeira Borges, V., Miyazato, L. G., ve Moraes, F. R. (2005). Renal involvement in visceral leishmaniasis dogs. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 11(4), 579–593.
- Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., ... ve Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment, and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 165(1-2), 1–18.
- Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., Bourdeau,

- P., Oliva, G., ve Baneth, G. (2011). LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites ve Vectors*, 4, 86.
- Solano-Gallego, L., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Petersen, C., Bourdeau, P., Oliva, G., ... ve Baneth, G. (2017). Diagnostic challenges in the era of canine *Leishmania infantum* vaccines. *Trends in Parasitology*, 33(9), 706-717.
- Soldo, D., Brkljacic, B., Bozikov, V., Drinkovic, I., ve Hauser, M. (1997). Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiologica*, 38(2), 296-302.
- Soni, S. S., Cruz, D., Bobek, I., Chionh, C. Y., Nalesso, F., Lentini, P., ... ve Ronco, C. (2010). NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology*, 42, 141-150.
- Sousa, M. G., Carareto, R., Silva, J. G., ve Oliveira, J. (2013). Assessment of the electrocardiogram in dogs with visceral leishmaniasis. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33, 643-647.
- Spaulding, K. A. (1997). A review of sonographic identification of abdominal blood vessels and juxtavascular organs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(1), 4-23.
- Sperandeo, M., D'Amico, G., Varriale, A., Sperandeo, G., Annese, M. A., ve Correra, M. (1996). Pulsed-wave color Doppler echography of the intrarenal vessels in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and incipient nephropathy. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Societa Italiana di Ecografia Urologica e Nefrologica*, 68(5 Suppl), 183-187.
- Steinbach, S., Weis, J., Schweighauser, A., Francey, T., ve Neiger, R. (2014). Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 264-269.
- Sturlese, E., Cicero, C., Gallotti, S., ve Lusso, D. (2008). Ultrasonographic evaluation of renal vascular resistance in diabetic patients. *Journal of Clinical Ultrasound*, 36, 385-391.
- Szatmári, V., Sótonyi, P., ve Vörös, K. (2001). Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: A review. *Veterinary Radiology ve Ultrasound*, 42(2), 93-107.
- Tabaei, S., Bokhari, S., Gillani, S., Rahman, S., Afzal, A., ve Gulzar, A. (2011). Assessment of renal resistive index as a prognostic marker in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes*

Research, 2011, 232751.

- Taylor, K. J. W., Burns, P. N., Woodcock, J. P., ve Wells, P. N. T. (1985). Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: Ultrasonic pulsed-Doppler analysis. *Radiology*, 154, 487-493.
- Tipisca, V., Murino, C., Cortese, L., Mennonna, G., Auletta, L., Vulpe, V., ve Meomartino, L. (2016). Resistive index for kidney evaluation in normal and diseased cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(6), 471-475.
- Torrent, E., Leiva, M., Segalés, J., Franch, J., Peña, T., Cabrera, B., ve Pastor, J. (2005). Myocarditis and generalized vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 549-552.
- Torres, M., Bardagí, M., Roura, X., Zanna, G., Ravera, I., ve Ferrer, L. (2011). Long-term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Veterinary Journal*, 188, 346–351.
- Tublin, M. E., Tessler, F. N., ve Murphy, M. E. (1999). Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213(1), 258-264.
- Uchino, S., Kutsukata, N., Fujii, H., Fujisawa, T., Kokudo, N., ve Saito, T. (2007). Early detection of renal dysfunction using Doppler ultrasound in acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 49, 743-748.
- Urbschat, A., Obermüller, N., ve Haferkamp, A. (2011). Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*, 16(sup1), S22-S30.
- Valladares, J. E., De Gopegui, R. R., Riera, C., Alberola, J., Gállego, M., Espada, Y., ... ve Arboix, M. (1998). Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs. *Research in Veterinary Science*, 64(3), 195-198.
- Valle, P. G., Veado, J. C., Ribeiro, V. M., Teles, P., Val, A. P. C., Dornelas, L. R., ... ve Leme, F. O. P. (2021). Characterization of proteinuria in treated and untreated dogs naturally infected with *Leishmania* sp. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 41, e06905.
- Van de Sandt, R. R., Stades, F. C., Boeve, M. H., ve Stokhof, A. A. (2003). Arterial hypertension in the cat. A pathobiologic and clinical review with emphasis on the ophthalmologic aspects. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 128(1), 2-10.

- van Griensven, J., Dorlo, T. P., Diro, E., Costa, C., ve Burza, S. (2024). The status of combination therapy for visceral leishmaniasis: An updated review. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(1), e36-e46.
- Vaselek, S. (2021). Canine leishmaniasis in the Balkan—A review of occurrence and epidemiology. *Acta Tropica*, 224, 106110.
- Veglio, F., Provera, E., Pinna, G., Frascisco, M., Rabbia, F., Melchio, R., ... ve Chiandussi, L. (1992). Renal resistive index after captopril test by echo-Doppler in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 5(7), 431-436.
- Vélez, R., Ballart, C., Domenech, E., Abras, A., Fernández-Arévalo, A., Gómez, S. A., ... ve Gállego, M. (2019). Seroprevalence of canine *Leishmania infantum* infection in the Mediterranean region and identification of risk factors: The example of north-eastern and Pyrenean areas of Spain. *Preventive Veterinary Medicine*, 162, 67–75.
- Verroust, P. (1980). The search for circulating immune complex (IC) (author's transl). *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, 38, 333–343.
- Yasur-Landau, D., Jaffe, C. L., David, L., ve Baneth, G. (2016). Allopurinol resistance in *Leishmania infantum* from dogs with disease relapse. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), e0004341.
- Wong, S. N., Lo, R. N., ve Yu, E. C. (1989). Renal blood flow pattern by noninvasive Doppler ultrasound in normal children and acute renal failure patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 8(3), 135-141.
- Zatelli, A., Borgarelli, M., Santilli, R., Bonfanti, U., Nigrisoli, E., Zanatta, R., ... ve Guarraci, A. (2003). Glomerular lesions in dogs infected with *Leishmania* organisms. *American Journal of Veterinary Research*, 64(5), 558-561.
- Zhou, X., Ma, B., Lin, Z., et al. (2014). Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in Beagle dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(1), 30-35.
- Zwiebel, W. J. (Ed.). (1992). Venous thrombosis and other pathology. In *Introduction to Vascular Ultrasonography* (3rd ed., pp. 305-322). Philadelphia, WB Saunders.
- Zwiebel, W. J., ve Fruechte, D. (1992). Basics of abdominal and pelvic duplex: Instrumentation, anatomy, and vascular Doppler signatures. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*, 13, 3-21

EKLER

EK 1. Bilgi Onam Formu

BİLGİ ONAM FORMU

22.09.2021

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN' nın yürütücüsü olduğu **“Kanin Viseral Leishmaniasis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Allopurinol Sağaltımının Rezistif İndeks, SDMA, NGAL Biyobelirteçleri Üzerine Etkinliğinin Araştırılması”** başlıklı çalışma için buzağlarımdan kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağı sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

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

ADRES

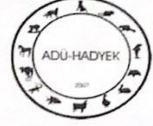
Hayvan Sahibinin Adı Soyadı

İmza

EK 2. ADÜ HADYЕК



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın, 29/07/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı VII. Oturum
Sayı : 64583101/2021/106
Proje Başlığı : Canine Visceral Leishmaniasis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Allopurinol Sağaltımının Resesif İndeks, SDMA, NGAL Biyobelirteçleri Üzerine Etkinliğinin Araştırılması
ProjeYürütücüsü : Hasan ERDOĞAN
Proje Ekibi : Tahir ÖZALP

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması

İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması

Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma

İnsan olmayan primatların kullanılması

Transgenik hayvanların kullanılması

Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

(Yıllık İzinli)
Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr.Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
Sor. Vet. Hek.
Üye

(Toplantıya katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

(Toplantıya katılmadı)
Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“**Kanin Viseral Leishmaniazis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Allopurinol Sağaltımının Rezistif İndeks, SDMA, NGAL Biyobelirteçleri Üzerine Etkinliğinin Araştırılması**” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezindeki 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.

Tahir ÖZALP

... / ... / ...

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tahir ÖZALP
Doğum Yeri ve Yılı : Emirgazi/1992
Telefon Numarası : 05062919818
e-mail Adresi : tahirozlp@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM BİLGİLERİ

1999-2002	Emrulgazi İ.Ö.O	İLKOKUL
2002-2007	Ekizli İ.Ö.O	
2007-2011	Karaman Bifa Lisesi	LİSE
2011-2016	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	ÜNİVERSİTE
2017-2019	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner/İç Hastalıkları	YÜKSEK LİSANS
2019-2024	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner/İç Hastalıkları	DOKTORA

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2020 – devam ediyor	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD	Öğretim Görevlisi