

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**EHRİCHİOSİS İLE DOĞAL ENFEKTE KÖPEKLERDE**  
**EKOKARDİYOĞRAFİK VE HEMATOLOJİK**  
**DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ**

**ZEYNEP USTAER**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF – 23023 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN – 2024**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca değerli deneyimleri, hayat bilgisi ve bilgi birikimiyle bana rehberlik eden; sabrı, hoşgörüsü ve samimiyetiyle tezim üzerindeki çalışmalarını daha anlamlı ve verimli kılmamı sağlayan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a bu süreçte bana sağladığı destek ve mesleki hayatıma attığı temeller için teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince katkı ve yardımlarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Kerem URAL, Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA, Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yüksek lisans sürecimde hep yanımda olan ve tanımaktan çok mutlu olduğum arkadaşlarım Uzm. Vet. Hek. Gamze GÖKÇAY, Uzm. Vet. Hek. Sena KAYA, Vet. Hek. Cansu BALIKÇI, Vet. Hek. İlayda TENDAR'a,

Yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Vet. Hek. Tahir ÖZALP'e ve yine bu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Vet. Hek. Maria MARTINIUC, Vet. Hek. Tansu KARATAŞ BAYKURT, Vet. Hek. Ethem Mert ÇÖLLÜ, Vet. Hek. Eyüp Can ÖZKILIÇ, Vet. Hek. Nilay ARSLAN'a,

Örnek toplamamda bana katkıları olan başta Uzm. Vet. Hek. Ali AYDIN olmak üzere Vet. Hek. Nidal MUTAF, Vet. Hek. Ece Eylül SÖNMEZ, Uzm. Vet. Hek. Onur YILMAZER'e ve tüm yüksek lisans ve doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Son olarak lisansüstü eğitimime başlamamda beni destekleyen ve bu süreçte maddi manevi yanımda olan aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

# 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. Etiyoloji .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Klinik Bulgular .....	6
2.5. Teşhis.....	8
2.5.1. Hematoloji .....	9
2.5.2. Biyokimyasal Değişimler .....	9
2.5.3. Sitoloji .....	10
2.5.4. Seroloji .....	11
2.5.5. PZR.....	13
2.6. Sağaltım.....	13
2.7. Korunma .....	16

2.8. Köpeklerde Anemiye Yaklaşım .....	16
2.8.1. Aneminin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi.....	17
2.8.2. Anemi Sınıflandırma Sistemleri .....	19
2.8.2.1. Eritropoez Gücüne Göre Sınıflandırma.....	19
2.8.2.1.1. Rejeneratif Aneminin Nedenleri.....	21
2.8.2.1.2. Non-rejeneratif Aneminin Nedenleri.....	22
2.8.2.2. Eritrosit Hacmi ve Hemoglobin Konsantrasyonuna Göre Sınıflandırma.....	25
2.9. Aneminin Kardiyovasküler Etkileri.....	26
2.10. KME ve Kalp Hasarı .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Gereç.....	32
3.1.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma.....	32
3.2. Yöntem .....	34
3.2.1. Örneklem İşlemleri .....	34
3.2.2. Laboratuvar Analizleri.....	36
3.2.3. Ekokardiyografik değerlendirme.....	38
3.2.4. İstatistiksel Analiz .....	39
4. BULGULAR .....	40
4.1. Klinik bulgular.....	40
4.2. Laboratuvar Bulguları.....	42
4.2.1. Hematolojik Bulgular .....	42
4.2.2. Kalp ve Anemi ile İlişkili Parametreler.....	46
4.3. Ekokardiyografi Bulguları.....	49
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	61
KAYNAKLAR.....	62

EKLER .....	86
EK 1. Bilgi Onam Formu .....	86
EK 2. ADÜ-HADYEK .....	87
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	88
ÖZ GEÇMİŞ.....	89

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>2,3 DPG</b>	: 2,3 difosfogliserat
<b>ALP</b>	: Alkaleen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTnI</b>	: Kardiak troponin-I
<b>DIC</b>	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>EDV</b>	: Diyastol Sonu Volüm
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELİSA</b>	: Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>ESV</b>	: Sistol Sonu Volüm
<b>FS</b>	: Fraksiyonel Kısalma
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GI</b>	: Gastrointestinal
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>IFAT</b>	: İndirekt Fluoresan Antikor Testi
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	: İnterferon- $\gamma$
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G

<b>IgM</b>	: İmmunglobulin M
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 $\beta$
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>IMHA</b>	: İmmün Aracılı Hemolitik Anemi
<b>IVSd</b>	: İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlığı
<b>IVSs</b>	: İnterventriküler Septum Sistolik Kalınlığı
<b>KME</b>	: Kanin Monositik Ehrlichiosis
<b>LVC</b>	: Düşük Voltaj Kompleksi
<b>LVIDd</b>	: Diyastolik Sol Ventrikül İç Çap
<b>LVIDs</b>	: Sistolik Sol Ventriküler İç Çap
<b>LVPWd</b>	: Sol Ventrikül Diyastolik Serbest Duvar Kalınlığı
<b>LWPWs</b>	: Sol Ventrikül Sistolik Serbest Duvar Kalınlığı
<b>MCHC</b>	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama Korpüskuler Hacim
<b>PCV</b>	: Paketlenmiş Hücre Hacmi
<b>PTH</b>	: Paratiroid Hormon
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RBC</b>	: Kırmızı Kan Hücresi
<b>RPI</b>	: Retikülosit Üretim İndeksi
<b>Rrna</b>	: Ribozomal RNA
<b>SV</b>	: Atım Hacmi
<b>TPP</b>	: Toplam Plazma Proteini
<b>VPC</b>	: Ventriküler Erken Kontraksiyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anemide kompanzasyon mekanizmaları, DPG, bifosfogliserat .....	27
Şekil 2. Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar. ....	33
Şekil 3. Numunelerin elde edilmesi ve grupların belirlenmesi .....	35
Şekil 4. Anemi şiddetlerine göre RBC sayıları. ....	43
Şekil 5. Anemi şiddetlerine göre HGB konsantrasyonları. ....	44
Şekil 6. Anemi şiddetine göre HCT değerleri. ....	44
Şekil 7. Anemi şiddetine göre PLT sayıları .....	45
Şekil 8. Anemi şiddetine göre cTnI düzeyleri. ....	47
Şekil 9. Anemi şiddetlerine göre demir konsantrasyonları. ....	48
Şekil 10. Anemi şiddetine göre demir bağlama kapasitesi. ....	48
Şekil 11. Anemi şiddetine göre transferrin saturasyon düzeyleri. ....	49



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Kliniğimize gelen ehrlichiosis ile enfekte köpeklerde A) arka bacaklarda paraliz (derin ven trombozu), B) hematüri, C) asites.....	8
<b>Resim 2.</b> <i>V. cephalica antebrachii</i> ‘den kan alım işlemi .....	36
<b>Resim 3.</b> Analizlerde kullanılan A) santrifüj cihazı B) Otomatik kan sayım cihazı (Diatron Abacus Vet5) C) Healvet fia-3000.....	37
<b>Resim 4.</b> Ekokardiyografik muayeneye hazırlık ve muayene sonrası sonuçların değerlendirilmesi.....	39

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Anemi şiddetinin sınıflandırılması .....	18
<b>Tablo 2.</b> Spesifik Organ Sistemlerinin Patolojisi ile İlişkili Nonrejeneratif Anemi .....	24
<b>Tablo 3.</b> Çalışma kapsamında yapılan analiz ve yöntemler.....	37
<b>Tablo 4.</b> Flöresan immunoassay test cihazı kullanım aşamaları.....	38
<b>Tablo 5.</b> Flöresan immunoassay test cihazının ölçüm aralıkları.....	38
<b>Tablo 6.</b> Klinik semptomların gruplardaki dağılımları .....	41
<b>Tablo 7.</b> Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda hematolojik bulgular.....	42
<b>Tablo 8.</b> Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda cTnI ve demir profili bulguları ...	46
<b>Tablo 9.</b> Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda ekokardiyografik bulgular. ....	50
<b>Tablo 10.</b> Hematokrit seviyeleri ve ekokardiyografik parametrelerin korelasyonu. ....	51

## ÖZET

### EHRlichiosis İLE DOĞAL ENFEKTE KÖPEKLERDE EKOKARDİYOĞRAFİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ

**Ustaer Z. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.**

**Amaç:** Anemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasında temelde hipoksi nedenli gelişen bir ilişki görülmektedir. Bu kapsamda belirtilen tez projesi ile Kanin Monositik Ehrlichiosis (KME) ile enfekte köpeklerde gelişen aneminin kalpte meydana getireceği değişimlerin ekokardiyografik olarak belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** KME ile enfekte olduğu tespit edilen 38 köpek ve sağlıklı olduğu belirlenen 9 köpek olmak üzere toplamda 47 hayvan değerlendirildi. Hasta hayvanlar anemi şiddetlerine göre değerlendirilerek beş alt gruba ayrıldı. Anemi şiddetine göre gruplandırılan KME'li ve sağlıklı köpekler ekokardiyografik muayeneye alınarak kardiyak fonksiyonları değerlendirildi. Ayrıca hayvanların cTnI, demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonları belirlendi.

**Bulgular:** KME ile enfekte hayvanların anemi şiddetlerine göre gruplara dağılımında non-anemik, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik olgular tespit edildi. Bu gruplar arasında cTnI seviyelerinde anlamlı bir değişimin olmadığı buna karşın yapılan ekokardiyografik değerlendirmede orta şiddetli anemik grupta IVSd ve IVSs ölçümlerinin sırası ile sağlıklı kontrol ve non-anemik gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği tespit edildi. Şiddetli anemik gruptaki köpeklerin FS yüzdesinin ise hafif anemik gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** KME ile enfekte hayvanlarda anemi şiddetlerine göre cTnI seviyelerinde anlamlı değişimler olmadığı ve hastaların genelinde miyokard hasarının şekillenmediği ancak aneminin, kompanzasyon mekanizmaları dahilinde sol ventrikül hipertrofisine yol açtığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, Kanin Ehrlichiosis, Ekokardiyografi, cTnI.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC AND HEMATOLOGICAL CHANGES IN NATURALLY INFECTED DOGS WITH EHRLICHIOSIS

**Ustaer Z. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Program, Master Thesis, Aydın, 2024.**

**Objective:** There is a relationship between anaemia and cardiovascular diseases mainly due to hypoxia. In this context, the aim of this thesis project was to echocardiographically determine the changes in the heart caused by anaemia in dogs infected with Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME).

**Material and Methods:** A total of 47 animals, including 38 dogs found to be infected with CME and 9 dogs found to be healthy, were evaluated. Sick animals were evaluated according to anaemia severity and divided into five subgroups. The dogs with CME and healthy dogs grouped according to anaemia severity were subjected to echocardiographic examination and their cardiac functions were evaluated.

**Results:** The distribution of CME-infected animals into groups according to the severity of anaemia revealed non-anaemic, mild, moderate, severe and very severe anaemic cases. Although there was no significant change in cTnI levels between these groups, IVSd and IVSs measurements were significantly higher in the echocardiographic evaluation performed in the moderately anaemic group compared to the healthy control and non-anaemic groups, respectively. The FS percentage of dogs in the severe anaemic group was found to be significantly higher than the mild anaemic group.

**Conclusion:** It can be said that there were no significant changes in cTnI levels according to the severity of anaemia in animals infected with CME and myocardial damage was not formed in most of the patients, but anaemia caused left ventricular hypertrophy within compensation mechanisms.

**Key words:** Anaemia, Canine Ehrlichiosis, Echocardiography, cTnI.

# 1. GİRİŞ

Vektör kaynaklı hastalıklar insanları ve hayvanları etkileyen dünya çapında geniş yayılım göstermekte olan pire, sivrisinek, kene gibi çeşitli artropodların neden olduğu önemli mortalite ve morbiditeyle seyreden hastalıklardır (Dantas-Torres ve Otranto, 2014). Sivrisineklerden sonra en çok görülen kanla beslenen parazitler ise keneler olmakla birlikte sadece anemiye yol açmakla kalmayıp çeşitli bakteriyel, protozoal ve viral hastalıkları nakletme özelliğine de sahiptirler (Estrada-Peña ve diğerleri, 2008; Otranto ve diğerleri, 2014). Keneler aracılığıyla bulaşan hastalıkların köpeklerde hayvan refahını olumsuz yönde etkilemesi ve ölümcül olabilecek sonuçlara varması ile birçoğunun zoonoz olarak seyretmesi sadece hayvan sağlığı için değil halk sağlığı için de önem arz ettiklerini göstermektedir (Tunç ve Aktaş, 2016).

Ülkemizde sık görülen kene kaynaklı hastalıklardan olan Kanin Monositik Ehrlichiosis (KME)'in etkeni olan *Ehrlichia canis*, kahverengi köpek kenesi olarak bilinen *Rhipicephalus sanguineus* tarafından nakledilen gram negatif zorunlu hücre içi bir bakteridir (Gültekin ve Ural, 2017; Rudoler ve diğerleri, 2015). Deneysel olarak indüklenen *E. canis* enfeksiyonlarında hastalığın seyri akut, subakut ve kronik olarak ayrılrsa da doğal enfekte köpeklerde bu ayrımın yapılması kolay değildir (Harrus ve diğerleri, 2012). Hastalığın akut fazında ateş, uyuşukluk, letarji, generalize lenfadenopati ve splenomegali, solgun mukoz membranlar, kanama eğiliminde artış ve oküler anormallikler sıklıkla görülmekte olan semptomlar olmakla beraber ölüme kadar giden ciddi klinik tablolarla karşılaşılabilir. Enfeksiyonu tolere edebilen köpekler ise klinik belirtiler göstermeden uzun süreler boyunca subklinik olarak hastalığı taşımaktadırlar. Subklinik fazdan sonra enfeksiyonun geliştiği hastalar kronik faza girerek ülseratif stomatitis, arka bacak ve/veya skrotumda ödem, ataksi, vestibüler disfonksiyon gibi klinik belirtiler gösterebilmektedir (Kaewmongkol ve diğerleri, 2016; Mylonakis ve diğerleri, 2004,2011).

KME' nin temelde hematopoetik sistem üzerinde meydana getirdiği değişimlere bağlı olarak birçok organ ve dokuyu etkileyen multisistemik bir hastalık olduğu bilinmektedir (Kumar, 2021). Ehrlichiosisin kalp üzerine etkileri ise yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. KME ile doğal enfekte köpeklerde yapılan ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve histopatolojik incelemeler ile tespit edilen serum kardiyak troponin I

(cTnI) seviyeleri myokardiyal hasar riskinin arttığının bir göstergesi olarak bildirilmiştir (Diniz ve diğeri, 2008; Hildebrandt ve diğeri, 1973; Koutinas ve diğeri, 2012). Söz konusu miyordiyal hasarın nedenleri arasında myokardiyal kanama, vaskulitis, şiddetli anemi ve *E. canis* enfeksiyonuna karşı gelişen inflamatuvar yanıt gibi etkenler yer almaktadır (Diniz ve diğeri, 2008; Hildebrandt ve diğeri, 1973).

KME hastalığında “kronik yangı anemisi” olarak da bilinen ve çoğunlukla normositik, normokromik ve nonrejeneratif karakterde bir anemi görülmektedir (Harrus ve diğeri, 2012). Kalp hastalıkları ve aneminin birbirlerini çift yönlü olarak etkilediği bilinmektedir. Bu durum herhangi bir kalp rahatsızlığından bağımsız bir nedenle anemisi olan hastalarda kardiyak problemlerin meydana gelmesi ve diğeri bir yandan da kronik kalp hastalıklarında, yapılan sağaltım veyahut hastalığın kendi etkisi sebebiyle aneminin meydana gelebilmesiyle açıklanmaktadır. Her iki durumda da anemi ve kalp hastalıklarının beraber seyretmesi hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (Başaran ve Özışık, 2017).

Bu çalışmada, vektörlerle taşınan ve önemi her geçen gün daha da artan zoonotik hastalıklar arasında yer alan *E. canis* ile enfekte köpeklerde aneminin şiddeti, anemiyle ilişkili parametreler ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilerek kalp hasarlarının anemi evrelerine göre farklılıklarının ortaya konulması, hastalığın prognoz ve komplikasyonlarına ilişkin verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Etiyoloji

Anaplasmatocae ailesinde yer almakta olan Ehrlichia cinsi, gram-negatif zorunlu hücre içi bakterilerden oluşmaktadır (Harrus ve Waner, 2011). Günümüzde *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis*, *E. ruminantium*, *E. muris* ve *E. minasensis* olmak üzere bilinen altı Ehrlichia türü olmakla birlikte güncel çalışmalarda yeni türler önerilmeye devam etmektedir. (Cabezas-Cruz ve diğerleri, 2016; Gofton ve diğerleri, 2017; Muñoz-Leal ve diğerleri, 2019). Bu türlerden *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis*'in köpeklerde ehrlichiosise neden olduğu bilinmektedir (Inokuma ve diğerleri, 2004). Ehrlichia türlerinin ayrımı çoğunlukla enfekte ettikleri hücre tiplerine göre yapılmakta ve neden olduğu hastalıklar da bu ayrıma göre isimlendirilmektedir. Kanin monositik ehrlichiosise neden olan *E. canis* ve *E. chaffeensis* mononükleer hücrelere girerken; Kanin granülositik ehrlichiosise neden olan, *E. ewingii* nötrofilleri enfekte etmektedir (Karagenç ve Bilgiç, 2016). Köpekleri enfekte ettiği bilinen ilk tür *E. canis* olmakla beraber aynı zamanda KME' nin başlıca nedenidir (Donatien ve Lestoguard, 1935; Neer ve diğerleri, 2002; Sainz ve diğerleri, 2015). Son zamanlarda insanlarda monositik ehrlichiosise sebep olan *E. chaffeensis*' in köpeklerde *E. canis*'ten ayırt edilemeyen bir klinik hastalık tablosu ile seyrettiği nadiren de olsa görülmüştür (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998b; Kordick ve diğerleri, 1999; Nair ve diğerleri, 2016). Güney Afrika'da *E. canis* yönünden serolojik ve moleküler olarak negatif bulunan sağlıklı ve de ehrlichiosis semptomlarını gösteren bazı köpeklerde yapılan çalışmada, sığırlarda enfeksiyon oluşturan "heartwater" etkeni *E. ruminantium*' un moleküler tespiti bildirilmiştir (Allsopp ve Allsopp, 2001). Ayrıca kemirgenlerin Ehrlichia etkeni olan *E. muris*' in *E. canis* yönünden seronegatif köpeklerdeki varlığı çeşitli ülkelerden yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Hegarty ve diğerleri, 2012).

## 2.2. Epidemiyoloji

Köpeklerde *E. canis*'in neden olduğu tropikal köpek pansitopenisi olarak da bilinen monositik ehrlichiosis ilk kez 1935'te Fas'ta tanımlanmıştır (Donation ve Lestoquard, 1935). Hastalığın önem kazanması ise 1970'lerde Vietnam Savaşı esnasında çok sayıda Amerikan askeri köpeğinin ölümüyle gerçekleşmiştir (Harrus ve Waner, 2011). Günümüzde ehrlichiosis tropikal ve subtropikal bölgelerde daha yaygın görülmekle birlikte küresel bir öneme sahiptir. Hastalığın kronik seyri sebebiyle kesin bir coğrafi dağılım belirlenmemektedir. Klinik belirtilerin kenelerden patojeni aldıktan yıllar sonra ortaya çıkması ve bu köpeklerin endemik olmayan ülkelere seyahati, klinisyenlerin ayırıcı tanı olarak ehrlichiosisi göz ardı etmesi gibi etkenler bu duruma yol açan sebepler arasında sayılabilmektedir (Neer, 1998).

Ehrlichiosisin yaygınlığı hastalığın naklinde yer alan kene türlerinin yaşam alanlarıyla ilintilidir. *Ehrlichia canis*' in vektörü olan *Rhipicephalus sanguineus* ilkbahar ve yaz aylarında daha aktif olduğu için köpeklerin bu dönemlerde daha fazla enfekte olması olağan görülmektedir (Karagenç ve Bilgiç, 2016). Son yıllarda küresel ısınma, insan nüfusundaki artış, ormansızlaşma ve evcil hayvanların kıtalar arası taşınması gibi ekolojik değişimler dünyadaki tüm vektör kaynaklı patojenlerin bulaşma modellerini değiştirmiş ve arttırmıştır (Dantas-Torres, 2015).

*E. canis*'in Türkiye'de ilk tespiti 1997 yılına dayanmaktadır (Dodurga ve Bakirel, 2002). Günümüzde de *E. canis*'in varlığını gösteren serolojik ve moleküler testlerle yapılan çalışmalar devam etmektedir. Marmara, Akdeniz, Ege ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden 249 köpekte yapılan bir çalışmada vakaların %20,8'inde *E. canis* antikorları tespit edilmiştir (Batmaz ve diğerleri, 2001). Başka bir çalışmada klinik olarak sağlıklı 93 köpek Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) ile serolojik olarak incelendiğinde vakaların %18,3'ünde *E. canis* antikorları belirlenmiştir (Güneş ve diğerleri, 2012). Van ilinde *E. canis* prevelansının moleküler olarak araştırıldığı bir çalışmada 387 kan örneğinin %20,41'inde *E. canis* Deoksiribonükleik Asit (DNA)'sının tespit edildiği bildirilmiştir (Ayan ve diğerleri, 2020). Ege bölgesinde *E. canis* ve *Babesia vogeli*'nin yaygınlığının araştırıldığı retrospektif bir çalışmada en yaygın türün *E. canis* olduğu ve iller arasındaki prevelans yönünden büyük bir farkla tüm illerde tespit edilerek en yüksek ve en düşük enfeksiyon oranlarının sırası ile Bodrum ve Aydın olduğu saptanmıştır (Bilgiç ve diğerleri, 2019). Trakya bölgesindeki köpek ve kenelerde yapılan bir diğer çalışmada ise *E. canis* seroprevelansının %27,25 ile İtalya dışındaki diğer Avrupa ülkelerine kıyasla çok yüksek bir yayılım gösterdiği bildirilmiştir



(Çetinkaya ve diğerleri, 2016; Farkas ve diğerleri, 2014; Krämer ve diğerleri, 2014; Mircean ve diğerleri, 2012; Miró ve diğerleri, 2013; Pantchev ve diğerleri, 2015; Pérez Vera ve diğerleri, 2014; Solano-Gallego ve diğerleri, 2006).

Dünya genelinde *E. canis* seroprevalansının %1,6 ile %36 arasında değiştiği ve seroprevalanstaki bu farklılıkların bölge, iklim, örneklem büyüklüğü ve örnekleme dönemleri, yöntem ve köpek popülasyonlarındaki ayrımlardan ileri geldiği düşünülmektedir (Akhtardanesh ve diğerleri, 2010; Carlos ve diğerleri, 2007; Çetinkaya ve diğerleri, 2016; Lim ve diğerleri, 2010; Little ve diğerleri, 2014; Volgina ve diğerleri, 2013). Günümüzde de KME hala yaygın görülen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

### 2.3. Patogenez

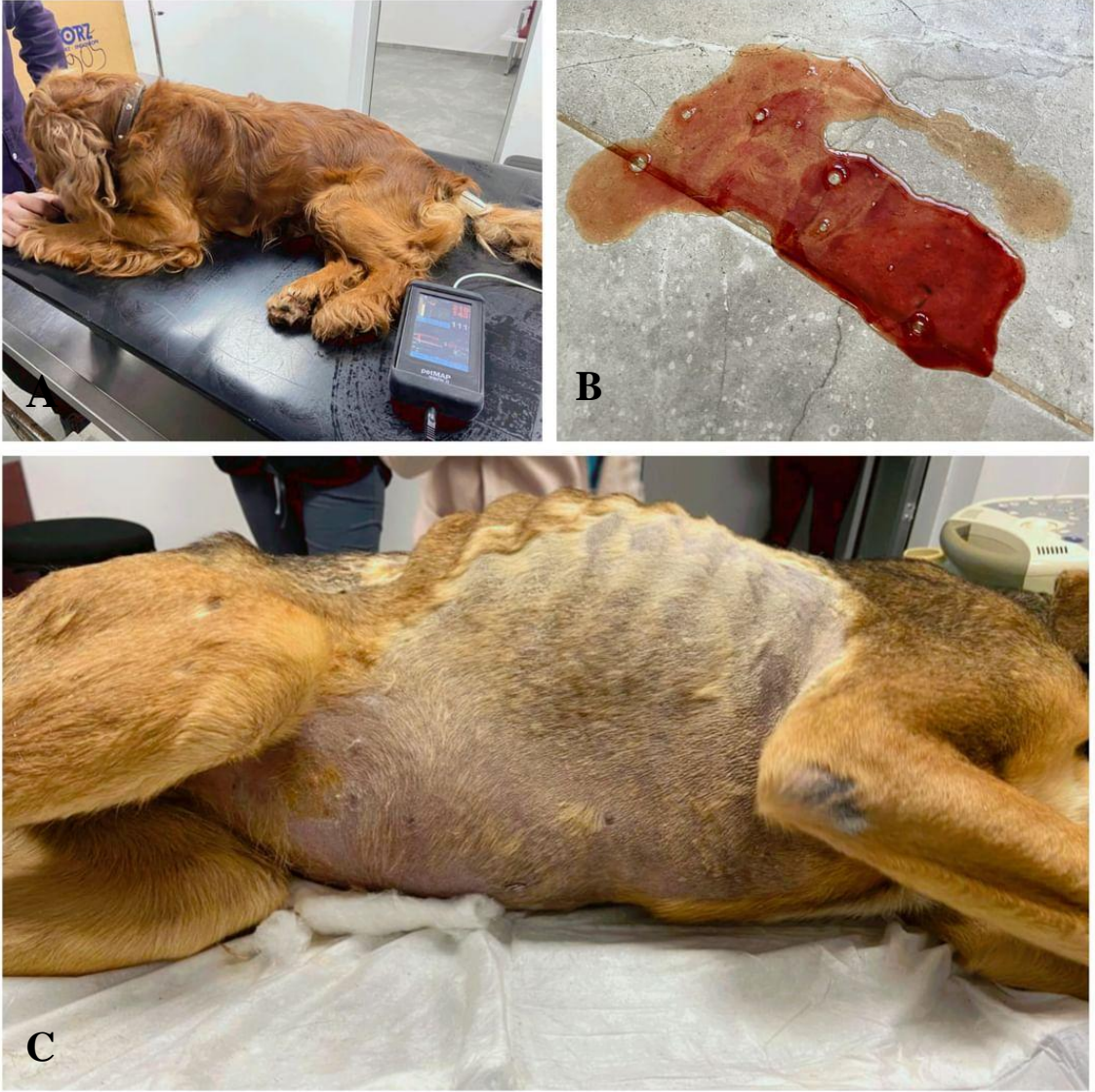
*Rhipicephalus sanguineus* tarafından transstadial ve intrastadial olarak taşınan *E. canis* 8-20 günlük bir kuluçka döneminin ardından akut (2-4 hafta), subklinik (birkaç aydan yıllara kadar) ve kronik evrelere ayrılabilir. Ancak bu evreler arasındaki ayırım doğal enfekte hayvanlarda kesin olarak belirli değildir (Harrus ve Waner, 2012; Sainz ve diğerleri, 2015). Enfeksiyonu tolere edebilen akut enfekte köpeklerin klinik semptomlarının ortadan kalkması veya minimal klinik semptom gösterdikleri hafif hemorajik anormalliklerle karakterize bir klinik iyileşme şekillenmesi hastalığın subklinik fazındaki immünokompetan köpeklerde görülen tipik bir sonuçtur (Codner ve Farris-Smith, 1986; Fourie ve diğerleri, 2015; Waner ve diğerleri, 1997). Bu köpekler akut ve subklinik fazlarda enfeksiyonu ortadan kaldırabilir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998; Codner ve Farris-Smith, 1986; Harrus ve diğerleri, 1998). Ancak bazıları sonunda kemik iliği aplazisi, bisitopeni veya pansitopeni ve septisemi ile şiddetli kanamaya bağlı olarak yüksek mortalite ile karakterize edilen kronik faza ulaşmaktadır (Mylonakis ve diğerleri, 2004). Miyelosupresyon, hastalığın akut fazdaki iyileşmesinden hemen sonra gelişim gösterebilmekle birlikte herhangi bir akut enfeksiyon belirtisi olmaksızın da görülebilmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2004). Bu nedenle hastalığın ilerleme süresinden bağımsız olarak miyelosupresif ve non-miyelosupresif KME terimleri hastalığın klinik önemini daha iyi yansıtabilmektedir (Siarkou ve diğerleri, 2007). Miyelosupresyon şekillenme hızını arttırabilecek koşullar henüz açıklığa kavuşmamıştır. Alman çoban köpeklerinde olduğu gibi enfeksiyona olan tür spesifik duyarlılık, diğer vektör kaynaklı patojenlerle koenfeksiyon (örn; *Leishmania infantum*, *Anaplasma spp.*, *Babesia*

*spp.*, *Rickettsia spp.*, *Bartonella spp.*), suş virülansı ya da inokulum boyutu varyasyonu ve inokülasyon sonrası indüklenen sitokin profili (yani, yüksek IFN- $\gamma$  seviyeleri, yüksek IL-1 $\beta$  ve IL-8'in aksine, hastalığın hafif formu ile ilişkilendirilmiştir) KME'nin klinikopatolojik çeşitliliği ve sonucunu etkileyebilmektedir (Day, 2011; Gaunt ve diğerleri, 2010; Harrus ve diğerleri, 1997; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Nyindo ve diğerleri, 1980; Siarkou ve diğerleri, 2007; Tajima ve Rikihisa, 2005; Unver ve diğerleri, 2006). Hücrel bağışıklık *E. canis*'e karşı korumada önemliyken, aşırı humoral yanıtın koruma sağlamadığı görülmekle birlikte konakçıya zarar verebilmektedir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998a). Glomerulonefritis, üveitis, trombositopeni ve anemi dahil olmak üzere hastalığın çeşitli belirtileri, dolaşımdaki immün komplekslerin varlığı, birçok parankimal organın lenfositik-plazmasitik infiltrasyonu, poliklonal hiperglobulinemi, antiplatelet antikolar ve splenektomi ile ilişkili klinik ve hematolojik iyileşme ile gösterildiği gibi immün aracılı bir patojenetik bileşene sahip olabilir (Harrus ve diğerleri, 1996; Harrus ve diğerleri, 1998; Hildebrandt ve diğerleri, 1973; Mylonakis ve diğerleri, 2006; Waner ve diğerleri, 2000; Waner ve Harrus, 2013). KME'nin klinik ayırt edici özelliği olan kanama eğilimi, trombositopeni, trombositopati ve hafif vaskülitis nedeniyle bozulmuş primer hemostaza bağlıdır (De Castro ve diğerleri, 2004; Harrus ve diğerleri, 1996; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Waner ve Harrus, 2013). Trombositopeni, immün aracılı trombosit yıkımı, hafif vaskülitte bağlı sekonder artan tüketim, dalak sekestrasyonu, trombosit migrasyon inhibisyon faktörünün aşırı ekspresyonu, miyelosupresif KME'de kemik iliği yetmezliği veya bunların bir kombinasyonu ile ilişkili olabilir (Harrus ve diğerleri, 1996; Harrus ve diğerleri, 1998; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2006; Waner ve Harrus, 2013).

#### **2.4. Klinik Bulgular**

*Ehrlichia canis* enfeksiyonu hafif (non-miyelosupresif) ve hayatı tehdit edici şiddetteki (miyelosupresif) klinik formlarda görülebilmektedir (Waner ve Harrus, 2013). Deneysel ve doğal olarak enfekte olmuş hastaların belirli bir yüzdesi klinik belirtileri hiçbir zaman göstermeyebilir; bununla birlikte endemik bölgelerde yaşayan köpeklerde görülen diğer vektör kaynaklı patojenlerle koenfeksiyonlar teşhisi zorlaştıran nedenlerdendir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998b; De Tommasi ve diğerleri, 1999; Gaunt ve diğerleri, 2010; Kordick ve diğerleri, 1999; Mekuzas ve diğerleri, 2009). Hastalığın tipik klinik belirtileri arasında ateş (şiddetli pansitopenik köpeklerde bazen hipotermi), depresyon/letarji, anoreksi,

lenfadenomegali, splenomegali, mukozal solgunluk, oküler anormallikler ve kanama eğilimi yer almaktadır (Frank ve Breitschwerdt, 1999; Harrus ve diğerleri, 1997; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2011; Sainz ve diğerleri, 2015; Shipov ve diğerleri, 2008). Özellikle hastalığın akut fazında kene enfestasyonu görülebilirken kronik KME’de ülseratif stomatitis ve nekrotik glossitis, arka bacak ve/veya skrotal ödem, bakteriyel piyoderma, ikterus ve ayrıca nöbetler, ataksi, vestibüler disfonksiyon gibi merkezi sinir sistemi bulguları daha sık olarak bildirilmektedir (Kaewmongkol ve diğerleri, 2016; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2011). Kanama eğilimi ayrıca KME’nin kronik fazında ve kanamaya predispozisyon oluşturan komorbid durumları olan köpeklerde (örneğin, *L. infantum* enfeksiyonu, *A. platys* enfeksiyonu, von Willebrand hastalığı, ilaca bağlı veya üremik trombositopati) daha yaygın ve şiddetli olarak görülmektedir (Lanza-Perea ve diğerleri, 2014; Mylonakis ve diğerleri, 2011). Söz konusu kanama eğilimi kutanöz ve mukozal peteşi ve ekimozlar, hifema, epistaksis, hematüri, melena, ven punksiyon yerlerinden uzun süreli kanama veya intraoperatif kanama semptomlarıyla kendini göstermektedir (Harrus ve diğerleri, 1997; Lanza-Perea ve diğerleri, 2014; Mylonakis ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2008;). Okuler lezyonlar KME’de yaygın olarak görülmekte ve mevcut tek klinik semptom olabilmektedir. Anterior veya posterior üveitis en sık görülen bulgudur. Oküler akıntı, blefaritis, konjonktivitis, korneal ülserasyon, ağrılı nekrotik sklerit, sekonder glokom ve körlüğe yol açan retinal hemoraji ve/veya dekolman da bildirilen bulgular arasındadır (Gould ve diğerleri, 2000; Komnenou ve diğerleri, 2007; Leiva ve diğerleri, 2005). Yaygın inanın aksine, topallık, eklem şişliği ve sert yürüyüş ile kendini gösteren poliartrit, *E. canis* enfeksiyonunda henüz belgelenmiş değildir (Theodorou ve diğerleri, 2016). Subklinik olarak seyreden KME’de splenomegali, aralıklı ateş gibi bulgular hasta sahipleri tarafından fark edilemeyebileceği gibi klinik belirtilerin olmaması veya hafif görülmesi de buna neden olabilmektedir (Fourie ve diğerleri, 2015). Yaygın olarak görülmesi de hipoalbüminemiye bağlı gelişen asitesle seyreden ehrlichiosis vakaları rapor edilmiştir (Dev ve diğerleri, 2016).



**Resim 1.** Kliniğimize gelen ehrlichiosis ile enfekte köpeklerde A) arka bacaklarda paraliz (derin ven trombozu), B) hematüri, C) asites.

## 2.5. Teşhis

Kanın monositik ehrlichiosisin teşhisi, vaka öyküsünün (endemik bölgelerde yaşamak veya bu bölgelere seyahat etmek, kene varlığının bilinmesi), klinik ve klinikopatolojik uyumluluğun ve *E. canis*'e özgü testlerin sonuçlarının birlikte yorumlanmasına dayanır.

### 2.5.1. Hematoloji

KME'de en sık görülen hemotolojik bulgu trombositopeni olmakla beraber hastalığın evresinden bağımsız olarak vakaların %80'inden çoğunda görülmektedir. Ancak normal trombosit sayısı baz alınarak ehrlichiosis tanısı dışlanmamalıdır (Codner ve Farris-Smith,1986; Mylonakis ve diğerleri, 1997; Sainz ve diğerleri, 2015; Waner ve diğerleri, 1997). Ek olarak nonrejeneratif bir anemi, nötropeni (hafif-orta dereceli lökositoz/nötrofil) ve lenfopeni veya hafif lenfositoz görülen diğer anormalliklerdir (De Castro ve diğerleri, 2004; Gianopoulos ve diğerleri, 2016). Kanda ve diğer dokularda T hücresi genişlemesi ile granüler lenfositoz, lenfositik lösemiye taklit ederek hastalığın subklinik ve kronik fazında ortaya çıkabilir (Weiser ve diğerleri, 1991; Heeb ve diğerleri, 2003; Avery ve Avery, 2007; Villaescusa ve diğerleri, 2012; Qurollo ve diğerleri, 2013). Bu nedenle KME, endemik bölgelerde lenfositozun en önemli ayırıcı tanısı olarak akla gelmelidir (Avery ve Avery, 2007). Aplastik pansitopeni, miyelosupresif KME'nin tipik bir yansımasıdır ve endemik bölgelerde köpeklerdeki pansitopeninin ana nedeni olabilir (Frezoulis ve diğerleri, 2017). Akut KME'de normoselüler kemik iliği ile birlikte pansitopeni meydana gelebilir ve medikal sağaltıma uygundur (Mylonakis ve diğerleri, 2011). Hafif ila orta derecede trombositopeni ve/veya anemi, subklinik KME'deki en tutarlı hematolojik bulgulardır (Harrus ve diğerleri, 1998; Waner ve diğerleri, 1997).

### 2.5.2. Biyokimyasal Değişimler

Hiperproteinemi, hiperglobulinemi, hypoalbuminemi ve hafif yüksek alkalın fosfataz ve alanin aminotransferaz aktiviteleri KME'de sık görülen biyokimyasal anormalliklerdir (Frank ve Breitschwerdt, 1999; Harrus ve diğerleri, 1996; Mylonakis ve diğerleri, 2010; Mylonakis ve diğerleri, 2011; Waner ve diğerleri, 1997). Hiperglobulinemi, anti-*E canis* IgG titreleri ile korelasyon göstermez ve serum elektroforezinde poliklonal veya nadiren oligoklonal veya monoklonal hipergammaglobulinemiden kaynaklanır (Frank ve Breitschwerdt, 1999; Harrus ve diğerleri, 1996; Harrus ve diğerleri, 1998; Heeb ve diğerleri, 2003). Pansitopenik köpekler, pansitopenik olmayan hastalara kıyasla daha düşük total protein, total globulin ve  $\gamma$ -globulin konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir (Harrus ve diğerleri, 1996). Karaciğer hastalığı, miyelosupresif KME'de hipoksi, intrahepatik kanama veya septisemiye bağlı olarak primer

veya sekonder olarak gelişebilir (De Castro ve diğerleri, 2004; Hildebrandt ve diğerleri, 1973; Mylonakis ve diğerleri, 2010). Bazı köpeklerde kreatinin değeri artarken sırasıyla kronik ve akut KME'de immün-kompleks birikimi olan veya olmayan glomerülonefrite ilişkili glomerüller proteinüri mevcut olabilir (Frank ve Breitschwerdt, 1999; Harrus ve diğerleri, 1997; Mylonakis ve diğerleri, 2004). Yapılan araştırmalarda deneysel olarak veya doğal olarak enfekte olmuş köpeklerde, önemli akut faz proteinleri ve antioksidan tepkilerin meydana gelebileceğini göstermektedir. Hastalığın akut ve kronik evrelerindeki köpeklerde C-reaktif protein, haptoglobin, serum amiloid A,  $\alpha$ 1-asit glikoprotein ve ferritin artma eğilimindeyken (pozitif akut faz proteinleri), albümin (negatif akut faz proteini) ve paraoksonaz-1 (oksidatif stres göstergesi) azalma eğiliminde olmakla birlikte hastalığın subklinik evresindeki köpeklerde bu geçerli değildir (Karnezi ve diğerleri, 2016; Mylonakis ve diğerleri, 2011; Rudoler ve diğerleri, 2015; Shimada ve diğerleri, 2002). Bu değişikliklerin klinik anlamı henüz tam olarak anlaşılammıştır. Örneğin, *E. canis* ile doğal enfekte köpeklerde, C-reaktif protein, haptoglobin ve serum amiloid A konsantrasyonu KME'nin klinik evresi ve ciddiyeti için yararlı göstergeler olmuşken klinik sonucun değerlendirilmesinde yararlı belirleyici etkilerinin bulunmadığı ifade edilmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2011). Başka bir çalışmada, deneysel koşullar altında sağaltıma verilen yanıtın göstergeleri olarak sınırlı bir değere sahip olduğu belirtilmektedir (Karnezi ve diğerleri, 2016).

### 2.5.3. Sitoloji

Sitolojik değerlendirmelerde buffy coat ve daha az sıklıkla lenf nodu, kemik iliği, dalak, karaciğer ve beyin omurilik sıvısı yaymalarından alınan Romanowsky tipi boyama ile yapılan yaymalarda monositler, makrofajlar ve lenfositlerde *Ehrlichia spp.* morularının görülmesi, akut KME' nin kesin tanısını koymada yardımcı olmaktadır (Faria ve diğerleri, 2010; Harrus ve Waner, 2011; Harrus ve diğerleri, 2012; Meinkoth ve diğerleri, 1998; Mylonakis ve diğerleri, 2003; Mylonakis ve diğerleri, 2010; Mylonakis ve diğerleri, 2011). *E. canis* ile doğal enfekte köpeklerle yapılan bir çalışmada; buffy coat, lenf nodu veya bunların kombinasyonunun tanısal duyarlılığı sırasıyla %66, %61 ve %74 düzeylerinde olduğu belirtilmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2003). Başka bir çalışmada, *E. canis* ile doğal enfekte köpeklerde dalak sitolojisinin tanısal duyarlılığı %49 olarak bulunmuştur (Faria ve diğerleri, 2010). Sitoloji, akut enfekte köpeklerde sero-konversiyondan önce dahi KME

tanısını destekler nitelikte olabilmekle beraber terapötik ve prognostik etkileri olabilecek koenfeksiyonların (örn. *Babesia spp.*, *Hepatozoon canis*, *L. infantum*) belirlenmesinde önem arz etmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2010). Hastalığın akut fazında bile enfekte mononükleer hücrelerin %1'den az olduğu dikkate alınacak olursa sitoloji oldukça emek gerektiren bir inceleme olduğu, ayrıca sitolojinin subklinik ve kronik KME'de gerekli hassasiyeti göstermemesiyle birlikte spesifikliğı, ilgili Ehrlichia türlerinin tanımlanamaması, fagosite trombositler veya nükleer kalıntılar ve lenfositik azurofilik granüller gibi yabancı materyallerin morulaları taklit edebilmesi nedeniyle olumsuz etkilenebilmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2003; Mylonakis ve diğerleri, 2004).

Kemik iliğı sitolojisi, miyelosupresif olmayan KME'yi miyelosupresif KME'den ayırmak veya pansitopeniye neden olan diğer hematolojik sendromları (örn. miyelophthisis) ekarte etmek için de yararlıdır. Kemik iliğı histolojik biyopsisi, kemik iliğı hücreliliğini değerlendirmede sitolojiden daha üstün olmasına rağmen, en az 4 kemik iliğı sitolojisi yaymasının incelenmesi, KME'de kemik iliğı hücreliliğini değerlendirmede cor biyopsi (kalın iğne biyopsisi) ile iyi korelasyon göstermektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2010). Akut KME'de kemik iliğı normoselüler görünürken, kronik KME'de hematopoetik dokuda belirgin bir azalma görülür, ilik lekelerinin (marrow flecks) %25'inden daha azını kaplar ve genellikle adipositler, endotelyal ve stromal hücrelerden oluşur (Mylonakis ve diğerleri, 2004). Nadiren hafif-orta derecede olgun mast hücresi ve/veya plazma hücresi hiperplazisi görülebilir ve bu durum sistemik mastositoz veya multipl miyelom ile karıştırılmamalıdır (Mylonakis ve diğerleri, 2006).

#### **2.5.4. Seroloji**

Seroloji şu anda *E. canis* maruziyetini doğrulamak için birincil yöntemdir (Harrus ve Waner, 2011). Enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA) de kullanılmakla birlikte, indirekt floresan antikör testi (IFAT) *anti-E. canis* antikörlerinin tespiti ve titrasyonu için "altın standart" olarak kabul edilmektedir (Harrus ve diğerleri, 2002). Çoğu laboratuvar için, 1:80'e eşit veya daha yüksek bir IgG titresi, *Ehrlichia spp.*'ye önceden maruz kalındığının göstergesi olarak kabul edilir. Antikörler enfeksiyondan 7-35 gün sonra gelişir ve mevcut taşıyıcılık durumu, enfeksiyon süresi veya klinik hastalığın varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili değildir (Harrus ve Waner, 2011; Neer ve diğerleri, 2002; Waner ve diğerleri, 2001). IgG

antikorları, deneysel enfeksiyonlarda subkutan veya intradermal (15-35 gün) aşılamalara kıyasla intravenöz (7-15 gün) aşılamalardan sonra daha hızlı yükselme eğilimindedir ve bu da klinik ortamlarda gözlemlenen tutarsız serokonversiyon sürelerini açıklamaya yardımcı olabilir (Gaunt ve diğerleri, 1996; McBride ve diğerleri, 2003). Akut enfekte köpeklerde klinik belirtilerin ve hematolojik anormalliklerin serokonversiyondan önce ortaya çıkabileceğine dikkat etmek önemlidir. Bu nedenle akut hastalarda KME tanısı yalnızca aynı zaman noktasından elde edilen serolojik verilere dayanarak dışlanmamalıdır (Gaunt ve diğerleri, 2010; Harrus ve diğerleri, 2002; Mylonakis ve diğerleri, 2010; Waner ve diğerleri, 2001). İki veya üç hafta arayla alınan eşleştirilmiş serum örneklerinde dört kat serokonversiyon (IgG) bulunması yeni bir enfeksiyona işaret eder (Bartsch ve Greene, 1996). Klinisyenler, özellikle endemik bir bölgede *E. canis* seroreaktivitesinin, uzamış subklinik faz ve enfeksiyonun ilaç aracılı veya kendi kendine eradikasyonunu takiben kalıcı seropozitiflik nedeniyle başvuru sırasındaki klinik belirtilerin *E. canis* enfeksiyonundan kaynaklandığını kanıtlamadığını bilmelidir (Bartsch ve Greene, 1996; Theodorou ve diğerleri, 2013). Uzamış subklinik faz ya da persiste seroaktivite süreleri ile karakterize olan hayvanların endemik bölgelerde bulunmaları ya da reenfeksiyonlara bağlı olarak hastalıkla mücadele durumlarının gözden geçirilmesi gerekmektedir (Bartsch ve Greene, 1996; Theodorou ve diğerleri, 2013). IgM antikor titrelerinin kinetiği öngörülebilir olmamakla birlikte ve KME'deki tanısız faydalarının sınırlı düzeyde olduğu belirtilmektedir (McBride ve diğerleri, 2003). Aynı (*E. canis*, *E. chaffeensis* ve *E. ewingii* gibi) veya daha az yakın ilişkili (*A. phagocytophilum* gibi) genogrup türleri arasında var olabilecek çapraz reaktivite de serolojinin spesivitesini etkiler (Harrus ve Waner, 2011). Rutin olarak mevcut olmasa da Western immünooblottama, çapraz reaktivite gösteren Ehrlichia türleri ile enfeksiyonları ayırt edebilirken, *E. canis* enfeksiyonunun kronikliği immüno blot paternlerine dayanarak çıkarılabilir (Hegarty ve diğerleri, 1997; Suksawat, 2000). *E. canis* antikorları için ticari olarak temin edilebilen "in house" ELISA testleri mevcuttur. Bu tarama testleri en az 1:320 IFA titresine eşit bir antikor seviyesinde pozitif olacak şekilde kalibre edildiğinden, özellikle akut enfekte köpeklerde biraz düşük bir duyarlılık beklenebilir (Harrus ve diğerleri, 2002; Harrus ve Waner, 2011; O'Connor ve diğerleri, 2006).



### 2.5.5. PZR

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), serolojinin mevcut enfeksiyondan ziyade maruziyeti doğrulaması ve sitolojinin genel olarak düşük tanısal duyarlılığa sahip olması gibi çeşitli tanısal sınırlamalarının üstesinden gelebilir. Ehrlichial organizmaların erken tespiti, moleküler karakterizasyonu ve kantifikasyonu (real time PZR) için oldukça hassas bir yöntemdir (Baneth ve diğerleri, 2009; Harrus ve Waner, 2011; Sainz ve diğerleri, 2015; Stich ve diğerleri, 2002). Ayrıca PZR, çeşitli Ehrlichia türleri ile eş zamanlı enfeksiyonları belgelemek ve sağaltım sonrası hastaları izlemek için serolojiden daha yararlıdır (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998a; Iqbal ve Rikihisa, 1994; Kordick ve diğerleri, 1999). Özellikle, şiddetli aplastik pansitopenisi olan köpeklerde PZR'nin tanısal duyarlılığı yetersiz olabilir (Mylonakis ve diğerleri, 2004). Köpeklerde *E. canis* enfeksiyonlarını spesifik olarak tespit etmek için 16S rRNA veya p30 genleri gibi bir dizi geni hedefleyen çeşitli testler geliştirilmiştir (Harrus ve Waner, 2011). P30 tabanlı nested PZR testi, 16S rRNA tabanlı nested PZR testinden daha hassas olabilir (Stich ve diğerleri, 2002).

Ehrlichia DNA'sının başarılı amplifikasyonu, tam kan, kemik iliği, dalak, lenf düğümleri, karaciğer, böbrek, akciğer ve beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere çeşitli dokulardan gerçekleştirilebilir. Kan veya diğer dokular mevcut değilse, kalan serum örneklerinde PZR uygulanabilir (Mylonakis ve diğerleri, 2009). Doğal olarak ortaya çıkan KME'de, sağaltım yapılmamış köpekte veya sağaltım sonrası PZR testi için tanısal hassasiyet ve ideal doku henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Subklinik KME'nin doğrulanması ve sağaltıma yanıtın değerlendirilmesi için, daha önce yapılan iki çalışmada dalak örneklerinin kemik iliği veya kandan daha hassas olduğu bulunmuştur (Harrus ve diğerleri, 1998; Harrus ve diğerleri, 2004). Ancak, diğer araştırmalar dalağın diğer dokulara kıyasla yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (Gal ve diğerleri, 2008; Iqbal ve Rikihisa, 1994; Lanza-Perea ve diğerleri, 2014; Theodorou ve diğerleri, 2013).

### 2.6. Sağaltım

*E. canis* enfeksiyonuna maruz kalındığına dair serolojik, moleküler ve/veya sitolojik kanıt ile KME ile uyumlu klinik ve klinikopatolojik bulgulara sahip bir köpekte sağaltım kararı basittir. Özellikle endemik bölgelerde, klinik olarak sağlıklı, seropozitif bir köpeğe

sağaltım yapılıp yapılmayacağına karar vermek son derece zor olabilir. *E. canis*'e özgü sağaltım, pozitif bir PZR sonucu ile desteklenmelidir. Bununla birlikte, PZR negatifse, uygun eylem şekline vaka bazında karar verilmelidir. Bu seropozitif köpekler uyumlu klinikopatolojik anormallikler (trombositopeni, hiperglobulinemi gibi) gösteriyorsa ve bu anormalliklerin başka olası nedenleri olduğuna dair bir gösterge yoksa, genel yaklaşım köpeklerin sağaltım uygulamalarına başlanması yönünde olmalıdır (Sainz ve diğerleri, 2015).

KME için ilk basamak sağaltım yarı sentetik bir tetrasiklin olan doksisisiklin olmuştur. KME' de doksisisiklin için konsensus doz önerisi, günde iki kez 5 mg/kg olmak üzere en az 28 gün boyunca oral olarak kullanımdır. Akut veya subklinik enfeksiyon geçiren deneysel veya doğal enfekte köpeklerin büyük çoğunluğu klinik ve/veya klinikopatolojik iyileşme açısından doksisisikline olumlu yanıt vermiş olsa da *E. canis* enfeksiyonundan kurtulmada her zaman başarı sağlanamamıştır (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998a; Eddlestone ve diğerleri, 2007; Fourie ve diğerleri, 2015; Gaunt ve diğerleri, 2010; Harrus ve diğerleri, 1998; Iqbal ve Rikihis, 1994; McClure ve diğerleri, 2010). Araştırmalarda *E. canis* enfeksiyonunun uzun süreli hastalık durumlarını beraberinde getirebildiği bununla birlikte doza bağımlı ya da farklı sebeplere bağlı (re-enfeksiyon vb.) olarak istenilen sürelerde hastalığa karşı klinik etkinin sağlanamaması durumları gelişebilmekle birlikte söz konusu durumlarda sağaltım süresinin uzatılması gerektiği ile ilişkili bir yaklaşım söz konusudur. Bunun yanında sepsis ve kanama bozukluklarına bağlı olarak gelişen pansitopeninin söz konusu hastalarda doksisisikline karşı klinik yanıtın gecikmesine neden olduğu belirtilmektedir (McClure ve diğerleri, 2010; Mylonakis ve diğerleri, 2004).

Günümüzde minosiklin, tetrasiklin, oksitetrasiklin gibi diğer tetrasiklinlerin veya kloramfenikolün kullanımı için kanıta dayalı sınırlı gerekçe bulunurken, enrofloksasin, azitromisin ve imidokarb dipropiyonat klinik ve hematolojik remisyon elde etmede veya enfeksiyonu temizlemede etkisiz bulunmuştur (Eddlestone ve diğerleri, 2006; Neer ve diğerleri, 1999; Rudoler ve diğerleri, 2012). Bu nedenle, imidokarb dipropiyonatin, *Babesia canis* ile koenfeksiyonlar dışında, KME'de artık endikasyonu bulunmamaktadır (Eddlestone ve diğerleri, 2006; Sainz ve diğerleri, 2015). DNA'ya bağımlı RNA polimerazın B alt biriminin bir inhibitörü olan rifampisin, doksisisikline potansiyel bir alternatif ilaç olarak dikkat çekmektedir. Antibiyotik duyarlılıkları üzerine yapılan bir in vitro çalışmada, rifampisinin *E. canis*'e karşı doksisisiklin kadar etkili olduğu bildirilmektedir (Branger ve diğerleri, 2004).

KME'de hastalık belirtilerinin immün aracılı bileşenini zayıflatmak için kısa süreli glukokortikoid sağaltımı (1-2 mg/kg, günlük, bir hafta boyunca) önerilmektedir. Bazı

görüşlere göre, akut enfekte köpeklerde doksisisiklin sağaltımının başlamasından kısa bir süre sonra hızlı bir iyileşme görüldüğü için buna çok nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (Gaunt ve diğerleri, 2010); öte yandan, aşırı derecede lökopenik bir köpekte glukokortikoidlerin uygulanması hastalığı şiddetlendirebilmektedir (Shipov ve diğerleri, 2008).

KME kaynaklı aplastik pansitopenisi olan köpeklerde, hayatta kalma olasılığının sürdürülebilmesi için destekleyici sağaltım kritik öneme sahiptir. Dengeli kristalloid solüsyonların ve/veya periyodik kan grubu ve çapraz eşleşmeli paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinin veya tam kan transfüzyonlarının uygulanması ve bakterisidal antibiyotiklerin profilaktik (orta-şiddetli nütropenisi olan asemptomatik köpekler) veya terapötik (semptomatik nütropenik köpekler) kullanımı klinik olarak önem arz etmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2010).

Sağaltım sonrası izleme, *E. canis* enfeksiyonlarında özellikle önemlidir. Sağaltıma dirençli olan miyelosupresif KME'nin aksine, akut enfekte köpekler, sağaltımın başlamasından itibaren 24-48 saat içinde hızlı bir klinik iyileşme yaşarken, hematolojik anormalliklerin iyileşmesi 1-3 hafta sürmektedir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998a; Harrus ve diğerleri, 2004; Theodorou ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, klinik ve hematolojik iyileşme *E. canis*'in eradikasyonundan önce gelebilir, bu nedenle sağaltım sadece klinik ve hematolojik normalliğe dayanarak durdurulmamalıdır. Köpek belirtilen zaman aralığında yanıt vermezse, klinisyen tanıyı yeniden değerlendirmelidir (Harrus ve diğerleri, 2004). Doksisisiklin sağaltımının kesilmesinden 2-4 hafta sonra trombositopeninin yeniden ortaya çıkması sağaltım başarısızlığını veya yeniden enfeksiyonu gösterir (Neer ve diğerleri, 1999). Hiperglobulinemi sağaltımın başlamasından 6-9 ay sonra düzelme eğilimindedir ve kalıcı hiperglobulinemi sağaltım başarısızlığını veya eşzamanlı enfeksiyöz veya neoplastik durumları gösterebilmektedir.

Serolojinin sağaltım sonrası izleme aracı olarak faydası, IgG antikorlarının öngörülemeyen kinetiği nedeniyle önemli ölçüde azalmaktadır; bu antikorlar sıklıkla organizmanın eradikasyonundan sonra birkaç aydan yıllara kadar devam etmektedir (Neer ve diğerleri, 1999; Theodorou ve diğerleri, 2013). Bu bağlamda, sağaltımın tamamlanmasından 4-8 hafta sonra kan, kemik iliği ve dalak aspiratlarına uygulanan PZR, klinik ortamda *E. canis* enfeksiyonunun temizlendiğini kanıtlamak için en güvenilir yöntemdir (De Tommasi ve diğerleri, 2013; Fourie ve diğerleri, 2015; Theodorou ve diğerleri, 2013). Akut ve subklinik KME'de prognoz iyidir. İleri pansitopeni, şiddetli lökopeni veya nütropeni ve şiddetli anemi, kötü prognoz habercisidir (Mylonakis ve diğerleri, 2011).

## 2.7. Korunma

İyileşmiş ve enfeksiyondan arınmış olsalar bile, köpekler yine de *E.canis*'e yakalanma riskiyle karşı karşıyadır (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998a). Sonuç olarak, *E. canis* enfeksiyonunun önlenmesinde en önemli adım, kenelerin titizlikle fiziksel olarak uzaklaştırılması veya yıl boyunca uygun akarisitlerin uygulanması yoluyla kene yönetimidir. Daha da önemlisi, *E. canis* bulaşmasının kene tutunmasından birkaç (3-8) saat sonra başlayabileceği gösterilmiştir (Fourie ve diğerleri, 2015). Fenilpirazoller (piriprol, fipronil), piretroidler (permetrin, deltametrin, tetrametrin, flumetrim), amitraz ve izoksazolinler (fluralaner, sarolaner, afoksolaner) gibi kene kontrol ürünlerinin *E. canis* enfeksiyonu ve/veya kene istilası insidansını azaltmada çok etkili olduğu biliniyor olsa da hiçbirinin enfeksiyonu tamamen önleme özelliğinin olmadığı dikkate alınmalıdır (Burgio ve diğerleri 2016; Jongejan ve diğerleri, 2015; Jongejan ve diğerleri, 2016). Yeterli kene kontrolünün sağlanmasının çok zor olduğu endemik bölgelerde, kene mevsimi boyunca profilaktik olarak günlük düşük doz doksisisiklin kullanımı enfeksiyon riskini azaltmaktadır ancak bu uygulama ilaç direncini artırabilmektedir (Davoust ve diğerleri, 2005).

## 2.8. Köpeklerde Anemiye Yaklaşım

Anemi, eritrosit (RBC), hematokrit (HCT) ve hemoglobin (HGB) konsantrasyonlarında azalma ile karakterize patolojik bir durum olmakla birlikte tek başına bir hastalıktan ziyade birçok hastalıkla beraber görülebilen ve hastalıklar sonucu şekillenen bir semptom olarak tanımlanmaktadır (Day, 2012; Stockham ve Scott, 2013). Anemi kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma ve bununla ilgili kompanzasyon mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu gelişen doku hipoksisine ve soluk muköz membranlar, letarji, kalp debisinde artış, egzersiz intoleransı, taşipne, dispne, taşikardi veya dolaşım bozukluğunun yol açtığı üfürümlerle birlikte morbidite ve mortalitede artış gibi çeşitli klinik sonuçlara sebebiyet verebilmektedir (Furman, 2014; Hodges ve diğerleri, 2007; Thrall ve diğerleri, 2012). Altta yatan birincil hastalığa bağlı olarak kilo kaybı, iştahsızlık, lenfadenopati veya ateş gibi genel bulgular görülebilmektedir. Eritrositlerin yıkımına bağlı gelişen splenomegali, ikterus, hemoglobinüri veya bilirubinüri sonucu idrar renginde koyulaşma özel olarak belirlenen bulgulardandır (Furman, 2014; Thrall ve diğerleri, 2012). Bu klinik bulguların şiddeti,

aneminin gelişim hızına ve hastalığın başlama süresine ilişkin değişkenlik gösterebilmektedir. Kemik iliği disfonksiyonu veya kronik kan kayıplarında hipoksi haricindeki bulgular genellikle kompanze edilebilmektedir (Thrall ve diğerleri, 2012). Söz konusu kompanzasyon mekanizması oksijenin hemoglobin tarafından taşınması ve dokulara iletilmesinde düzenleyici bir role sahip olan 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) konsantrasyonunda artış ile birlikte oksijen-hemoglobin afinitesinin azalarak dokulara oksijen sağlanması ile gerçekleşmektedir (Bhagavan, 1979; Harper ve diğerleri, 1979; Danishefsky, 1980; Martin, 1985; Thrall ve diğerleri, 2012). Ayrıca hayati organlara kan akımı sağlanması için kalpten çıkan kan miktarı arttırılmaktadır ancak anemi gelişim hızı veya şiddetine bağlı kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalarak ölümlerle sonuçlanan bir klinik tablo şekillenebilmektedir (Harvey, 2010).

### **2.8.1. Aneminin Şiddetine Göre Derecelendirilmesi**

Değerlendirmede ilk olarak hayvanda HCT, HGB ve RBC gibi laboratuvar parametreleri incelenerek anemi varlığı ve şiddeti tespit edilmektedir (Paltrinieri, 2014). Geçmişte PCV, HCT ile aynı anlamda kullanılsa da santrifüjlü bir analiz yöntemi olmasıyla ondan ayrılmaktadır (Tvedten, 2022).

Anemide benzer oranlarda azalmamış HCT, RBC ve HGB konsantrasyonları eritrositlerin boyutu ve HGB içeriğinin normal olmadığı anlamına gelmektedir. Ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) gibi eritrosit indekslerindeki değişimler göreceli azalmalardaki herhangi bir uyumsuzluğu açıklamakta yardımcı olmalıdır. Şiddetli mikrositozlu demir eksikliği anemisinde eritrosit sayısının HGB konsantrasyonu veya HCT kadar azalmaması ve bu sebeple aneminin şiddetini yansıtmada yeterli olmaması buna örnek olarak verilebilmektedir. Hematokrit, HGB konsantrasyonu ve RBC sayısı arasındaki söz konusu uyumsuzluk analiz öncesi ve analiz sırasındaki hatalardan da kaynaklanabilmektedir (Tvedten, 2022). Örneğin lipemi, HGB konsantrasyonunun ve MCHC'nin yüksek değerlerde okunmasına sebebiyet verebilmekte ve bu hatanın önüne geçilebilmesi için hematoloji örneklerinin de tıpkı kimya analizleri için önerildiği gibi aç bırakılmış hayvanlardan alınması gerektiğini göstermektedir (Dzik ve diğerleri, 2003). Yanlış yorumlamaya sebep olan diğer bir hata ise çalışma sonrası başka laboratuvarlara gönderilecek olan eski numunelerde EDTA içinde bekleyen eritrositlerin

zamanla şişerek HCT ve MCV değerlerinde artışa sebep olmasındır. Bu durumda HGB yine de aneminin şiddetini yansıtmaya devam etmektedir. Heinz cisimcikleri ise eritrositlerin daha frajil hale gelerek mikrohematokrit santrifüjünde parçalanmasına ve dolayısıyla PCV değerlerinin düşük çıkmasına, bununla beraber parçalanan eritrositlerden sonra süspansiyonda kalan Heinz cisimciklerinin optik yoğunluğu arttırmasıyla da MCHC ve HGB konsantrasyonunun yanlış şekilde artmasına yol açmaktadır (Tvedten, 2022).

Aneminin şiddetinin belirlenmesi tanı için yol göstericidir. Tablo 1 'de anemi şiddetinin derecelendirilmesi gösterilmektedir. Ortadan şiddetliye kadar olan anemilerin önemli veya primer sebeplerden ileri gelmesi muhtemeldir. Örneğin kronik miyelofibrozu gibi primer kemik iliği bozuklukları çok şiddetli anemiye sebep olabilirken, inflamasyon anemisi gibi sekonder kemik iliği baskılanmasına sebep olan hastalıklar hafif ila orta şiddetlidir (Tvedten, 2022).

**Tablo 1.** Anemi şiddetinin sınıflandırılması (Tvedten, 2010).

Aneminin şiddeti	HCT (%)
Hafif	>30-≤ 36
Orta	>20-≤ 30
Şiddetli	>13-≤ 20
Çok şiddetli	<13

Hayvanların ırk ve yaş gibi özellikleri aneminin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Örneğin bazı tazılar diğer köpek ırklarına kıyasla daha yüksek bir HCT değerine (%50-65) sahiptir. Bu sebeple bir tazıdaki hafif anemi diğer köpek ırkları için normal referans aralıklarında bir HCT değerine tekabül edecektir. Yavru köpekler yetişkinlerden daha düşük HCT değerine ve plazma proteinine sahip olmakla birlikte daha yüksek retikülosit sayısına sahiptir. Örneğin HCT' si %26-30, retikülositleri %4,5 ve plazma proteini 5,0-5,6 g/dL olan 6 haftalık yaşta sağlıklı bir yavru köpeğin değerleri yetişkin referans aralıkları dikkate alınarak yorumlandığında rejeneratif ve kan kaybı tipi bir anemi şeklinde görülebilmektedir (Tvedten, 2022). Doğum sonrası erken dönemde eritropoetin üretiminin azalması nedeniyle bu düşük değerler yavru köpekler için normal olarak kabul edilmekle beraber 12 aylık yaşa vardıklarında yetişkin referans aralıklarına ulaşacaklardır (Alilovic ve diğerleri, 2022; Proytcheva, 2009).

Aneminin yorumlanmasında göz önünde bulundurulacaklar arasında hastanın hidrasyon durumu ve kan hacmi de vardır. Aneminin ciddiyeti ancak hasta normal bir kan

hacmi ve hidrasyona sahip ise hematokrite yansır (Atata ve diğeri, 2018). Dehidrasyon, plazma hacmini azaltarak göreceli polisitemiye sebep olmakta ve genellikle erken dönemlerde hafif ila orta dereceli anemilerin tespit edilmesini maskeleyebilmektedir. Kan kaybı şekillendiği durumlarda kan hacminin normale dönüp HCT'nin aneminin ciddiyetini göstermesi 1-2 günü bulabilmektedir (Ingram ve Coopersmith, 1969). Akut hemolitik anemi şekillenmesi durumunda ise hastanın kliniğe ilk başvurusunda HCT aneminin ciddiyetini yansıtmayabilir (Tvedten, 2022).

## **2.8.2. Anemi Sınıflandırma Sistemleri**

Anemiler temelde 2 özellik baz alınarak sınıflandırılır. Bunlar eritropoez gücü ve eritrosit indeksleridir.

### **2.8.2.1. Eritropoez Gücüne Göre Sınıflandırma**

Anemi sınıflandırmaya çalışırken önemli bir gereklilik aneminin rejeneratif olup olmadığını belirlemektir (Squires, 1993). Kemik iliğinin anemiye olan yanıtı eritropoez gücünün zayıf (nonrejeneratif) veya güçlü (rejeneratif) olmasına göre ikiye ayrılmaktadır (Cowgill ve diğeri, 2003). Artan eritropoez belirtileri aneminin şiddeti, süresi, tedaviler ve sekonder etiyolojik etken olasılıkları için yeterli görüldüğü takdirde anemi rejeneratif olarak sınıflandırılmaktadır. Rejeneratif anemilerde kemik iliği normal fonksiyondadır. Bu anemiler genellikle dış kanama gibi vücuttan eritrosit kaybı şekillenen durumlarda veya hemolitik anemi/iç kanama gibi vücuttaki eritrositlerin lizisinin şekillendiği durumlarda görülmektedir. Hemoliz veya hemoraji gibi aşırı RBC kayıplarının telafisi için kemik iliği tarafından artan miktarlarda RBC üretilmektedir. Bu genç ve büyük boyuttaki retikülositler kan kaybı veya RBC yıkımının başlamasından itibaren birkaç gün içinde periferik kanda görülmeye başlanmaktadır (Squires, 1993). Artan bu retikülosit sayıları rejeneratif aneminin ayırt edici özelliklerinden biridir. Nonrejeneratif anemiler ise retikülosit yokluğu ile karakterize edilmektedir. Rejeneratif anemilerin teşhisi genellikle nonrejeneratif anemilerden daha kolaydır. Nonrejeneratif anemilerde genellikle belirgin bir nedeni olmayan önemli primer veya sekonder kemik iliği disfonksiyonu şekillenmektedir (Tvedten, 2022).

Retikülosit yanıtı tipik olarak tutarlı retikülosit yanıtları sergileyen kedi, köpek, domuz ve sıçan gibi türlerde kemik iliği rejenerasyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Birim kan hacmi başına mutlak retikülosit sayısındaki artışın büyüklüğü hastanın kemik iliği eritropoezinin ne kadar etkili olduğunu en iyi şekilde göstermektedir. Retikülosit yüzdesi, retikülositlerin toplam çekirdeksiz hücrelere oranıdır. Anemi şiddeti arttıkça kanda daha az sayıda olgun eritroid hücre görülür. Bu da retikülosit yüzdesini arttırır. Örneğin bir köpek için %1 retikülosit normal kabul edildiğinde %3 retikülosit artmış gibi görünebilir ancak 1/3 kadar eritrosit varsa kemik iliğinden salınan retikülositlerin mutlak sayısında bir artış olmamıştır. Yorumlama için mutlak sayılar (% retikülosit × toplam eritrosit sayısı) tercih edilir. Mutlak retikülosit sayısını hesaplamak için total eritrosit sayısı mevcut olmadığında, retikülosit yanıtını değerlendirmek için düzeltilmiş retikülosit yüzdesi (CRP) ve retikülosit üretim indeksi (RPI) kullanılır. CRP veya RPI için kılavuzlar ve bunların klinik yararlılığı veteriner türlerinde henüz iyi belirlenmiş değildir (Tvedten, 2022).

Retikülosit sayıları en iyi, aneminin başlangıcından 4-8 gün sonra tahmin edilen doruk miktara ulaştığında yorumlanmalıdır. Aksi halde retikülosit sayılarının henüz artış göstermediği aneminin erken dönemlerinde yani rejenerasyon öncesinde veya retikülosit sayılarının azaldığı aneminin geç dönemlerinde yanıtıcı sonuçlara ulaşılabilmektedir (Willard ve Tvedten, 2011). Aneminin geç dönemlerinde makrositik hipokromik eritrositlerin sayısı, azalmakta veya normale dönmüş olabilecek retikülosit sayısından ziyade başlangıçtaki rejeneratif yanıtın gücünü yansıtmaktadır (Tvedten, 2022).



### 2.8.2.1.1. Rejeneratif Aneminin Nedenleri

Rejeneratif aneminin nedenlerinden akut kanamanın en yaygın görülme sebepleri arasında travma, cerrahi, antikoagülan rodentisit alımı, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) yer alır. Trombositopeni; peteşi, ekimoz, gastrointestinal kanama gibi mukozal kanamalara neden olma eğilimindeyken, pıhtılaşma faktörü eksiklikleri daha çok vücut boşluklarında kanamaya neden olmaktadır. DIC her iki tip kanamaya neden olabilmektedir. Akut kan kaybı esnasında veya hemen akabinde PCV durumun ciddiyetini tam olarak yansıtmamaktadır. PCV değeri normal ya da hafif azalmış olabilir çünkü sıvının hücre içi ve dışı boşluklardan damar içi sıvı kompartmanına geçmesi için yeterli zaman olamamıştır. Burada hastanın temel sorunu anemi değil hipovolemidir. Yaklaşık bir gün içerisinde sıvı kaymaları meydana gelerek PCV ve toplam plazma proteini (TPP) seviyeleri kan kaybının derecesini daha doğru yansıtan bir seviyeye düşmektedir. Retikülositoz akut kanamadan iki ya da üç gün sonra ortaya çıkmakta ve dört ila yedi gün sonrasında zirve yapmaktadır. Bu sebeple retikülositoz beş ila yedi gün boyunca görülmediği sürece nonrejeneratif olarak sınıflandırılmamalıdır (Squires, 1993).

Rejeneratif aneminin diğer nedenlerinden kronik kanama iç veya dış kanama olarak şekillenebilir. Kronik dış kanama sonucu olarak demir eksikliği anemisi meydana gelmektedir. Bunun sebebi devam eden demir kayıpları karşısında sindirim sisteminin demir emilimini artırma yeteneğinin sınırlı olmasıdır. Demir eksikliği anemisi genellikle rejeneratiftir fakat uzun süreli veya şiddetli vakalarda rejenerasyon yanıtı azalabilmektedir. Bu anemide normal hücrelerin yerini daha küçük eritrositler olan mikrositik hücreler alır. Mikrositik RBC'ler normal çapa sahiptirler fakat normalden daha incedirler ve periferik kan yaymalarında soluk görünürler (Squires, 1993). Pire veya kancalı kurt gibi ektoparazit ve endoparazit istilaları, gastrointestinal neoplazmalar veya ülserlerden kaynaklanan kronik kanamalar, hematüri, epistaksis gibi etmenler demir eksikliği anemisinin başlıca nedenlerindedir (Chulilla ve diğerleri, 2009; Crichton, 2016; Kaneko ve diğerleri, 2008; White ve Reine, 2009;). İç kanama demir eksikliğine neden olmamaktadır çünkü eritrositler kan dolaşımına sağlam olarak yeniden girmekte ya da yok edilip hemoglobinleri geri dönüştürülmektedir. İç kanama rejeneratif bir anemiye neden olur ve bazen ikterusa neden olabilmektedir. İç kanamayı hemolizden ayırt etmek zor olabilmektedir (Squires, 1993).

Rejeneratif aneminin hemolitik nedenlerinden biri de hemolizdir. RBC'ler kan damarları içinde yok edilerek intravasküler hemoliz gerçekleşebileceği gibi çok daha yaygın

olarak ekstravasküler hemoliz olarak adlandırılan bir süreçte mononükleer fagosit sistemi tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar (Squires, 1993). Köpeklerde travmatik olmayan şiddetli aneminin en yaygın nedeni immün aracılı hemolitik anemidir (IMHA). Antikorlarla kaplı RBC'ler anormal olarak tanındığından ve mononükleer fagosit sistemi tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldığından, bu hastalığıdaki hemoliz sıklıkla ekstravaskülerdir. Bununla birlikte, kompleman sabitleyici antikorlar bazen RBC'lere bağlanarak intravasküler hemolize neden olur. IMHA temel bir idiyopatik durum olarak ortaya çıkabileceği gibi farmakolojik tedavi, aşılama, farklı enfeksiyonlar veya neoplazi sonucunda da ortaya çıkabilir (Garden ve diğerleri, 2019). Aslında, RBC'lerin yüzeyinde anormal veya yabancı antijenlerin ekspresyonuna neden olabilecek herhangi bir süreç IMHA'ya neden olabilir. Hemolizin diğer nedenleri arasında soğan tüketimi veya parasetamol toksikasyonu kaynaklı eritrositlerde meydana gelen oksidan hasarı; *Babesia canis*, *Haemobartonella canis* gibi kan parazitleri; piruvat kinaz eksikliği, fosfofruktokinaz eksikliği gibi intrinsik, kalıtsal eritrosit bozuklukları; eritrositlerin anormal, kıvrımlı küçük kan damarlarından geçerken hasar gördüğü mikroanjyopati yer almaktadır (Martinez, 1995; Nagy ve diğerleri, 2023; Raguvaran ve diğerleri, 2019; Squires, 1993; Zygnier ve diğerleri, 2023).

#### **2.8.2.1.2. Non-rejeneratif Aneminin Nedenleri**

Nonrejeneratif anemi, yetersiz veya etkisiz eritropoezden kaynaklanır. Azalmış eritropoez, zayıf hormon stimülasyonu, yetersiz gıda alımı ve toksikasyon gibi sebeplerden ileri gelmektedir. Diğerlerine oranla nadir bir durum olan etkisiz eritropoez, normal veya artmış eritropoetik aktiviteye rağmen anemi ile karakterize edilmektedir. Bu durum hayvanlarda bazı neoplazi ve immün aracılı hastalıklarda meydana gelmektedir (Grimes ve Fry, 2015).

Kemik iliği haricinde çeşitli faktörler nonrejeneratif anemiye sebep olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği de bunlardan biridir. Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin en yaygın komplikasyonlarından olmakla beraber normositik, normokromik ve nonrejeneratif karakterdedir (Sparkes ve diğerleri, 2016). Bunun nedeni böbrekler tarafından az miktarda eritropoetin üretimi gerçekleşmesidir. Azalmış eritrosit ömrü, kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal kan kayıpları gibi diğer faktörler bu tür aneminin patogeneğinde rol oynasa da kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu anemi rekombinant eritropoetin tedavisi ile

tamamen tersine çevrilebildiği için nispeten daha az öneme sahiptir (Squires, 1993; Sparkes ve diğeri, 2016). Hipoadrenokortisizm ve hipotiroidizm sıklıkla hafif anemi ile ilişkilidir (Squires, 1993). Hipotiroidizmin insanlarda ve çeşitli hayvanlarda belirli anemi türlerine neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Chandel ve diğeri, 2015; Dixon ve diğeri, 1999; Mostaghni ve diğeri, 2005). Östrojen toksisitesi; trombositopeni, hemoraji ve şiddetli nonrejeneratif anemi ile sonuçlanan ilik baskılanmasına neden olabilir. Bu durum, yanlış tedavi ile uygulanan östrojen enjeksiyonunun ciddi bir potansiyel komplikasyonudur. Ayrıca östrojen salgılayan tümörler de benzer klinik tabloya sebep olabilmektedir (Squires, 1993). Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisinden sonra en yaygın görülmekte olan anemi türüdür ve sıklıkla birbirleriyle karıştırılmaktadırlar. Kronik hastalık anemisi çeşitli kronik hastalıkları olan hastalarda sistemik inflamasyona yanıt olarak görülen hafif nonrejeneratif anemiyi açıklamak için kullanılan bir terimdir. Bu anemi türünün patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber demir depolarının sekestrasyonu, kısalmış RBC ömrü ve eritropoietin üretiminin bozulması etkenlerden bazılarıdır (Altıntaş, 2007; Ganz, 2019; Squires, 1993). Tablo 2’de nonrejeneratif anemiye ilişkin mekanizmalar verilmiştir.

**Tablo 2.** Spesifik Organ Sistemlerinin Patolojisi ile İlişkili Nonrejeneratif Anemi (Grimes ve Fry, 2015).

Hastalık	Anemiye İlişkin Önerilen Mekanizmalar
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO üretiminin bozulması</li> <li>- Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliği</li> <li>- Neositoliz</li> <li>- Enflamasyon</li> <li>- Hepsidin renel atılımının azalması</li> <li>- Üremik serumda eritropoez, eritropoietin ve/veya hem sentezinin inhibe eden faktörlerin varlığı</li> <li>- Üremik serumda uyarıcı faktör eksikliği</li> <li>- Üremik serumdaki faktörlerin miyelotoksisitesi</li> <li>- Üremik toksin kaynaklı trombosit disfonksiyonu ile ilişkili kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği, gastrik ülserasyon</li> <li>- Eritropoez uyarıcı ajanlar tarafından demir depolarının tükenmesi</li> <li>- EPO sentezinin PTH kaynaklı inhibisyonu</li> <li>- PTH ile indüklenen miyelofibroz</li> <li>- Rekombinant EPO tedavisine bağlı anti-EPO antikorları</li> <li>- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin antieritropoietik etkileri</li> <li>- Diyaliz komplikasyonları (vitamin/mineral eksikliği, alüminyum toksisitesi)</li> </ul>
<b>Kalp yetmezliği</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enflamasyon</li> <li>- Gastrointestinal disfonksiyon</li> <li>- Nörohormonal aktivasyon</li> <li>- Kardiyorenal sendrom</li> </ul>
<b>Hipotiroidizm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hücresel metabolizma hızının ve doku oksijen ihtiyacının azalması</li> <li>- Eritropoezi uyaran tiroid hormonlarının eksikliği</li> </ul>
<b>Hipoadrenokortisizm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kortizol ve androjen eksiklikleri</li> <li>- Gastrointestinal kanama</li> </ul>
<b>Diabetes mellitus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enflamasyon</li> <li>- GI işlev disfonksiyonu</li> <li>- Böbrek hasarı (diyabetik nefropati)</li> <li>- Nöropatolojiye bağlı göreceli EPO eksikliği</li> <li>- Hiperglisemiye bağlı olarak hipoksi ile indüklenebilir faktör-1<math>\alpha</math>'nın destabilizasyonu ve degradasyonu</li> <li>- Transferrinin glikasyonuna bağlı olarak demir kullanılabilirliğinde azalma</li> </ul>
<b>Karaciğer hastalığı</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Portal hipertansiyona bağlı GI kanaması</li> <li>- Enflamasyon</li> <li>- Bazı viral hastalıklar</li> <li>- Portovasküler anomalileri olan hastalarda aneminin mekanizması bilinmemektedir, ancak fonksiyonel demir eksikliğine neden olan demir sekestrasyonundan şüphelenilmektedir.</li> </ul>
<b>Beslenme ve GI hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kronik GI kan kaybına bağlı demir eksikliği</li> <li>- Yetersiz diyet demiri, bakır</li> <li>- <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu ile ilişkili artmış gastrik hepsidin</li> </ul>

### 2.8.2.2. Eritrosit Hacmi ve Hemoglobin Konsantrasyonuna Göre Sınıflandırma

Hastalıkların eritrositlerdeki değişiklikleri mikrositik, normositik veya makrositik boyutlara neden olmakla birlikte hipokromik ve normokromik olarak adlandırılan eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değişikliklerine neden olabilmektedir. Hiperkromik değişiklikler hastalıkla ilgili bir değişikliği değil hatalı bir sonucu gösterir çünkü bu değer normalden fazla çıkması fizyolojik olarak mümkün değildir. Hemoliz, lipemi veya Heinz cisimcikleri gibi analiz öncesi ve analitik hataların neden olduğu artefaktlar, eritrositlerin birim hacim başına hemoglobin yüklü tipik bir hücreden daha fazla hemoglobin içerdiği anlamına gelir. Laboratuvar hiperkromik sonuca neden olan hatayı tanımlamalı ve bu sonuçlar veteriner hekime açıklama yapılmadan verilmemelidir (Tvedten, 2022).

Makrositik hipokromik anemiler (tam olarak hemoglobine olmamış büyük, genç eritrositlerin bulunduğu rejeneratif anemiler), normositik normokromik anemiler (normal eritrositlerin bulunduğu rejeneratif olmayan anemiler) ve genellikle demir eksikliği anemileri olan mikrositik hipokromik anemiler üç önemli tanı modelidir (Tvedten, 2022).

MCV ve MCHC ortalama değerlerdir ve bu nedenle üç ana modeli doğru bir şekilde ayırt etmek için çok duyarlıdır. Anormal eritrositlerin sayısı, MCV veya MCHC gibi ortalama değerleri geniş referans aralıklarının dışına sürüklemek için genellikle yetersizdir. MCV ve MCHC verilerinin körü körüne kullanılması, makrositik normokromik anemi gibi tamamen başka bir etiyojiye işaret edebilecek yanlış sonuçlara yol açabilir (Tvedten, 2022).

Genetik bir anormalliğin sonucu olarak, bazı poodle ırklarında makrositik eritrositler bulunur. Eritrositlerin şişmesi, günlük numunelerde çok görülen bir artefakttır. Makrositik hipokromik eritrositler (stomatositozda olduğu gibi) eritrositlerin in vitro ortamda hızla şişmesi nedeniyle oluşur. İnsanlardaki pernisiyöz aneminin aksine, hayvanlarda MCV ve MCHC'deki makrositik normokromik değişiklikler vitamin B12/folik asit eksikliğine işaret etmemelidir. Evcil hayvanlarda vitamin B12/folik asit yetersizliği nadiren görülen bir durumdur. Ortaya çıktığında, makrositik normokromik anemilerin bir nedeni değildir. Dev Schnauzerlerde kobalamin malabsorpsiyonu tanımlanmıştır, ancak normositik normokromik anemi ile sonuçlanmaktadır (Weiss,2022).

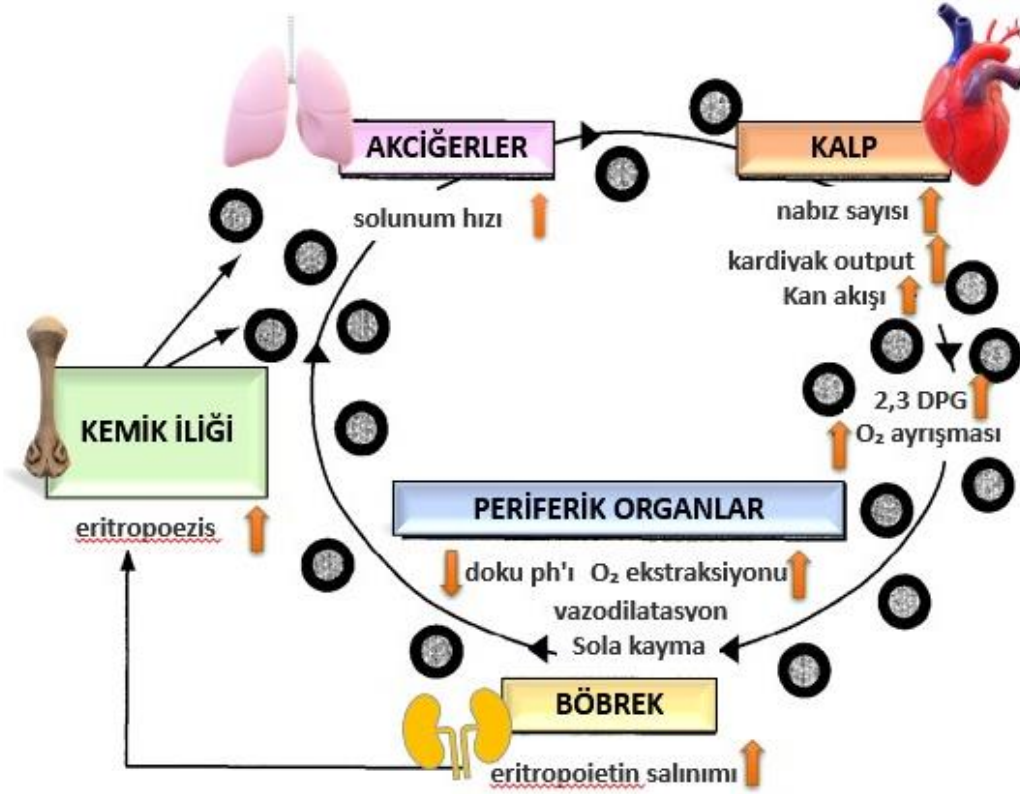
## 2.9. Aneminin Kardiyovasküler Etkileri

Aneminin neredeyse bütün organ ve sistemleri olumsuz yönde etkileyerek çeşitli semptom ve bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Bu semptomların şiddeti aneminin derecesi, başlangıç hızı, kompanzasyon mekanizmaları, eşlik eden hastalıklar ve özellikle hastanın fizyolojik durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Ludwig ve Strasser, 2001).

Kırmızı kan hücrelerinin en önemli işlevi oksijenin bağlanıp taşınarak periferik dokulara iletilmesinden oluşmaktadır. Mikrosirkülasyon boyunca esnekliği nedeniyle, kırmızı kan hücreleri bunun için en uygun olamıdır ve hücre sel bütünlüğü daha uzun süre korumak için yeterli metabolik mekanizma ile donatılmıştır. Bu, eritropoez yoluyla dolaşımdaki kırmızı hücrelerin sürekli yenilenmesi ve eski hücrelerin yok edilmesi arasında hassas bir denge gerektirir (Best, 1993; Bull ve Brailsford, 1973). Hemoglobinin çoğu iki alfa ve iki beta zincirinden meydana gelen bir tetramerden oluşmaktadır. Her globin zincirinde bir hem molekülü bulunmaktadır ve oksijen bu hem demiri aracılığıyla taşınmaktadır. Oksijenin heme olan afinitesi oksijen gerilimi, pH, metabolik ara ürün 2-3-bisfosfoglisarat seviyesi, adenozin trifosfat ve sıcaklık gibi etkenlere bağlı olarak şekillenmektedir. Aneminin, düşük hemoglobin seviyesine yol açmasıyla oksijen gerilimi azalmaktadır. Sağlıklı insanlarda 100 ml arteriyel kanda 20 ml oksijen bulunurken, bu miktar hemoglobin konsantrasyonunun 7,5 g/dL altında olduğu anemik hastalarda yarıya inmektedir (Wintrobe, 1990).

Vücut aneminin sonuçlarını çeşitli yollarla kompanse etmeye çalışır (Şekil 1). İlk olarak kırmızı kan hücreleri daha fazla 2,3-bisfosfoglisarat üretmektedir. Bu da hemoglobinin oksijen afinitesinin azalmasına ve dokuda daha yüksek oksijen ayrışmasına neden olur (Bellingham ve Grimes, 1973; Pollock ve Cotter, 1973; Torrance ve diğerleri, 1970). Hemoglobin oksijen ayrışma eğrisindeki bu kayma anemi sebebiyle oksijen açığını yarısına kadar kompanse edebilmektedir (Kennedy ve Valtis, 1954). İkinci olarak periferik oksijen açığı kalp debisinin artırılmasıyla karşılanmaktadır. Ancak bu etkili bir yöntem olduğu gibi metabolik olarak maliyetli bir süreçtir (Duke ve Abelmann, 1969; Sproule ve diğerleri, 1960) Ayrıca kan oksijenizasyonunu iyileştirmek için solunum hızı arttırılmakta ve kompanse edici eritropoietin salınımı ile kırmızı hücre üretimi hızlandırılmaktadır (Adamson, 1968). Kan hayati olmayan organlardan kalp, böbrek, efor gösteren kaslar ve merkezi sinir sistemi gibi oksijene duyarlı organlara aktarılmaktadır (Abramson ve diğerleri, 1943; G.P. Bradley ve S.E. Bradley, 1947). Hayati organlara daha fazla oksijen tedarik edilmesi, doku ve kapillar

damarlarda pH'ın düşürülmesi ile birlikte hemoglobinden daha fazla oksijen ayrılması ve ayrıca vazodilatasyon ile de sağlanabilmektedir. Bu kompanzasyon mekanizmalarından bazıları taşikardi, solgun mukozalar ve soğuk ekstremiteler veya dispne gibi anemi semptomlarına yol açabilmektedir (Ludwig ve Strasser, 2001).



Şekil 1. Anemide kompanzasyon mekanizmaları, DPG, bifosfogliserat (Ludwig ve Strasser, 2001).

Aneminin dinlenme halindeki kardiyak debiyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kanın oksijen taşıma kapasitesini ve viskozitesini azaltmaktadır (Varat ve diğerleri, 1972). Bu durum periferik dokularda hipoksiye ve laktat üretimin artmasına sebep olur. Bu da vazoaktif maddeler olan adenosin ve bradikininin birikimine yol açarak vazodilatasyon ve periferik damar direncinin düşmesiyle sonuçlanmaktadır. Bütün bu süreçler kardiyak iş yükünde bir artışa ve aneminin en belirgin kompanzasyon mekanizması olan kardiyak hiperaktivitenin devreye girmesine yol açmaktadır (Duke ve Abelman, 1969; Sproule ve diğerleri, 1960). Söz konusu kardiyak kompanzasyonun derecesi aneminin şiddeti ve altta yatan kalp, akciğer ve periferik damar hastalıkları gibi diğer değişkenlerden etkilenmektedir. Orta dereceli

anemilerde kalp ritmi yalnızca fiziksel egzersiz durumlarında artış gösterirken daha ileri anemilerde hasta istirahat halindeyken bile artmış nabız basıncıyla beraber taşikardi gelişebilmektedir. Bunun sebebi kardiyak output, kardiyak indeks ve kan velositesinin artışıyla dolaşım süresinin büyük ölçüde kısılmasıdır (Duke ve Abelmann, 1969; Wintrobe ve diğerleri, 1993). Anemi sonucu gelişen kardiyak output artışı ve kalbin fazla çalışmasıyla gelişen klinik bulguların şiddeti çoğu zaman aneminin düzeltilmesiyle birlikte kısa sürede azalmaktadır (Varat ve diğerleri, 1972). İnsanlarda HGB seviyelerinin normalin %50'sinin altına düştüğü şiddetli anemilerde koroner kan akışındaki artış azami seviyeye ulaştığından konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak dekompanseasyon meydana gelebilmektedir. Bu durum mevcut kalp problemi olan hastalarda klinik tablonun daha da şiddetli görülmesine ve olası kan transfüzyonu gereken durumlarda ek dolaşım stresinin getirdiği yükün kalp yetmezliklerine yol açmasına neden olabilmektedir (Wintrobe ve diğerleri, 1993). Ayrıca kardiyak hipoksi sonucu atriyal fibrilasyon ve diğer aritmiler de ortaya çıkabilmektedir (Ludwig ve Strasser, 2001).

Aneminin kalp üzerine etkilerini ele alan çeşitli ekokardiyografik çalışmalar mevcuttur. Sol atriyum ve sol ventrikül boyutlarında meydana gelen artışlar, şiddetli anemiye sahip kedilerde bildirilmiştir (Yaphe ve diğerleri, 1993; Wilson ve diğerleri, 2010). Köpekler üzerinde yapılan bir diğer araştırmada ejeksiyon fraksiyonundaki artışların akut anemiyi kompanse etmek için artan sol ventrikül performansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Spotswood ve diğerleri, 2006). Anemik kedi ve köpeklerde kan transfüzyonu öncesi ve sonrası sol kalp boyutlarının incelendiği bir araştırmada ise her iki türde de transfüzyondan sonra sistol ve diyastol sol ventrikül çaplarının arttığı kaydedilmiştir (Donaldson ve diğerleri, 2021). Miksömatöz mitral kapak hastalığı olan 146 köpekte retrospektif olarak yapılan bir araştırmada ise kırmızı hücre dağılım genişliğinin negatif prognostik rolü olduğu belirtilmiştir (Guglielmini ve diğerleri, 2021). Normovolemik anemili Beagle köpeklerinde sol ventrikül boyut ve fonksiyonunun değerlendirildiği deneysel bir çalışmada şiddetli anemik vakalarda diyastol sonu hacmi haricindeki tüm değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (Spotswood ve diğerleri, 2006). Ehrlichiosis ile enfekte 194 köpekte miyokardiyal hasarın PCV konsantrasyonunda azalma ile ilişkili olduğu bulunarak aneminin şiddetinin kardiyomiyosit hasar riskini arttırdığı ortaya koyulmuştur (Diniz ve diğerleri, 2008).

Sol ventrikül hipertrofisi volüm veya basınç yükündeki uzun süreli artışlara karşı adaptif bir cevap olarak şekillenmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi için birincil sinyal,



tetikleyici mekanik gerilim yani basınç ve hacim/akış aşırı yüklemesine bağlı gelişen sol ventrikül duvar gerilimdeki değişikliklerdir. Aşırı basınç yükü ventrikül duvar kalınlığında orantısız bir artışla (konsantrik hipertrofi) normal odacık yarıçapına yeni sarkomerlerin paralel olarak eklenmesiyle sonuçlanmaktadır. Aşırı hacim yüklenmesi sarkomerlerin öncelikle seri ve sonrasında paralel olarak eklenmesine neden olmaktadır. Bu durum ventrikülde genişleme ve duvar kalınlığında artışla sonuçlanmakla beraber artan yarıçapın dengelenmesi için yeterlidir (eksantrik hipertrofi) (Grossman, 1980). Artmış sol ventrikül hacmi ve eksantrik hipertrofi kronik aneminin tipik özellikleridir ve aynı zamanda son evre böbrek yetmezliği hastalarında en sık görülmekte olan kardiyak değişiklikler olarak görülmektedir. Bu hastalarda sol ventrikül hacmi ve kütlesi ile anemi şiddet ve süresi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bilinmektedir. İnsanlarda, sistolik disfonksiyon, sol ventrikül dilatasyonu, kronik kalp yetmezliği ve ölüm riskindeki artışın hemogloblin konsantrasyonunda meydana gelen 1 gr/dl'lik bir düşüşle ilişkilendirildiği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Foley ve diğerleri, 1996; London ve diğerleri, 1987; London ve Parfrey, 1997; Silberberg ve diğerleri, 1989).

Diyaliz hastalarında görülen aneminin epoetinin ile sağaltımı sol ventrikülün işlev ve yapısını değiştirmektedir. Epoetin sağaltımının atım hacmi ve kalp hızını azalttığı, kalp debisi ve sol ventrikülün iş yükünü düşürdüğü bilinmektedir (Cannella ve diğerleri, 1991; Fellner ve diğerleri, 1993; London ve diğerleri, 1989; Pascual ve diğerleri, 1991). Söz konusu atım hacmindeki azalış venöz dönüşün azalması, periferik direncin artması ve miyokardiyal kontraktilitenin azalması ile açıklanabilmektedir (London ve diğerleri, 1989). Epoetin sağaltımı esnasındaki fonksiyonel değişikliklere yalnızca kısmi sol ventrikül hipertrofisinde gerileme ile birlikte yapısal değişiklikler eşlik etmektedir (Heidenreich ve diğerleri, 1991; Vaziri ve diğerleri, 1996; Wada ve diğerleri, 1999). Bu sınırlı etki miyokardiyal fibrozis gibi ventrikül yapısındaki geri dönüşümsüz değişimlerden ileri gelmektedir (Mall ve diğerleri, 1990). Erken evre böbrek hastalığı olan insanlarda hemogloblin konsantrasyonundaki azalmanın sol ventrikül dilatasyonunun ilerlemesindeki önemli faktörlerden olduğu gösterilmiştir (Levin ve diğerleri, 1999). Bu bulgular, aneminin erken tedavi edilmesinin kardiyak anormalliklerin geri döndürülemez hale gelmeden önlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (Metivier ve diğerleri, 2000).

## 2.10. KME ve Kalp Hasarı

KME birçok farklı organ ve dokuya etki gösteren multisistemik bir hastalıktır. Ehrlichiosisın diğer organlara olduğu kadar kalp üzerine etkilerini de ele alan çalışmalar günümüzde hala güncelliğini korumaktadır. Gal ve diğerleri (2008) *E.canis*'in kalp dahil olmak üzere diğer vücut organlarına yayıldığı belirtilmiştir. Yine aynı yıl yapılan başka bir çalışmada akut KME'li köpeklerde miyokardiyal hasar riskinin arttığı öne sürülmüştür (Diniz ve diğerleri, 2008). Hildebrand ve diğerleri (1973) KME vakalarının %84.0'ünün kalbinde makroskobik ve mikroskobik kanamalar olduğunu bildirmiştir. Kumar ve Varshney (2006), kanin ehrlichiosis vakarında kardiyak aritmilerin olduğunu bildirmiş fakat miyokardiyal hasar varlığını kanıtlayamamıştır. Ehrlichia ve Babesia ile ko-enfekte vakalarının %61,83'ünde aritmiler; Tripanosoma ve Ehrlichia ko-enfeksiyonu olan bir köpeklerde bradikardi, sağ dal bloğu, derin 'S' dalgası ve 'P' dalgasının yokluğu bildirilmiştir (Kumar ve Varshney, 2006; Ramprabhu ve diğerleri, 2004). KME ile enfekte köpeklerde yapılan bir başka araştırmada vakaların %75'inde sinüs taşikardisi, sinüs aritmisi, atriyal fibrilasyon, 2. derece Mobitz tip B kalp bloğu, sağ dal bloğu, atriyal prematüre kompleksi, ST depresyonu, ST yükselmesi ve LVC (Düşük Voltaj Kompleksi) ile sinüs arresti, VPC ile sinüs arresti, ST yükselmesi ve LVC ile sinüs arresti, VPC (Ventriküler erken kontraksiyon), taşikardi ile geniş QRS gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülmüştür (Varshney ve diğerleri, 2015). Ehrlichiosis ile enfekte insanlarda yapılan araştırmalarda ise T dalgasında değişiklikler ve ST yükselmesi taşikardi ve ST yükselmesi şeklinde seyrettiği bildirilmiştir (Havens ve diğerleri, 2012). Söz konusu vakalarda şekillenen aritmi ve iletim bozukluklarının diğerlerine göre daha yüksek oranda görülmesinin sebebi akut ehrlichiosisin yol açtığı hemodinamik değişimler sonucunda meydana gelen hipoksi ve bununla ilişkili gerçekleşen metabolik değişikliklerle açıklanmıştır (Kumar ve Varshney, 2006; Ramprabhu ve diğerleri, 2004). Şiddetli klinik bulgularla ilişkili aritmi ve iletim bozukluklarının ehrlichiosis vakalarında ölüm oranlarını arttırabileceği ve bu nedenle atriyal fibrilasyon, ventriküler prematüre kompleksler veya elektrokardiyografide izlenen birden çok patolojik değişimle karakterize ciddi aritmilere acil müdahalelerde bulunulması gerekmektedir. Akut KME vakalarında kardiyak aritmiler veya iletim bozuklukları gözlenmiş olsa da tek başına elektrokardiyografi (EKG) minör miyokardiyal hasarı tespit etmek için yeterli olmamaktadır. Bu sebeple kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografik görüntüleme gibi yöntemlerin miyokard hasarının erken tespit edilmesi için önemi büyüktür (Varshney ve diğerleri, 2015). Miyokardiyal hücre hasarının daha hassas bir

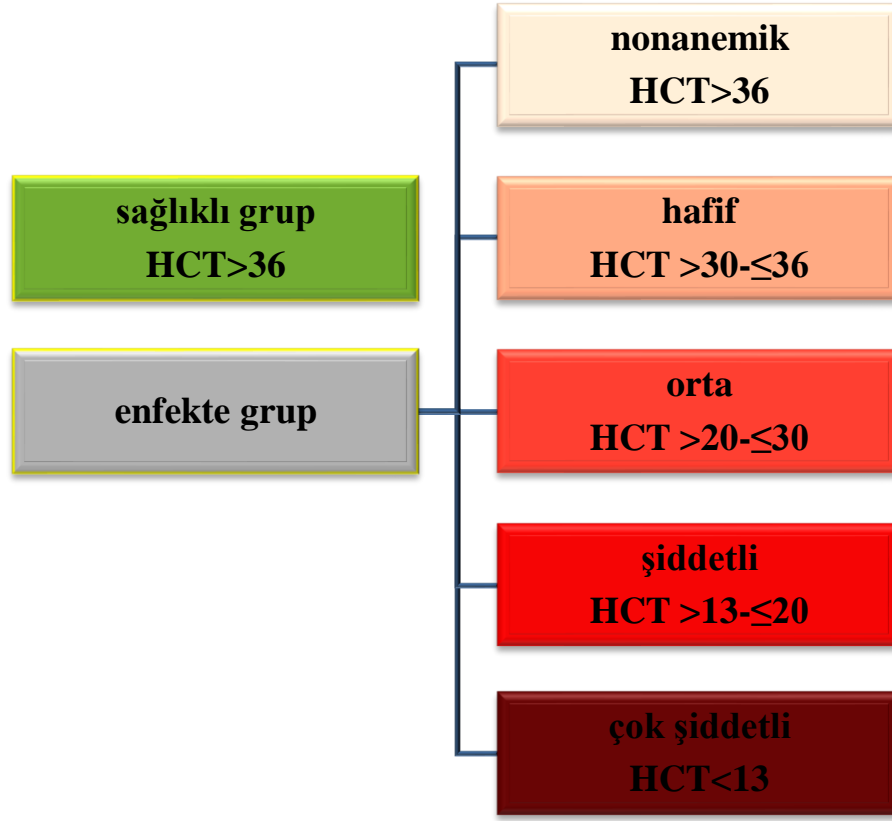
göstergesi olan biyobelirteçlerden serum cTnI, Ehrlichia ile enfekte ve elektrokardiyografik değişiklikleri olan köpeklerde incelenmiş ve köpeklerin büyük bir kısmında cTnI seviyelerinin yüksek olduğu bununla beraber sağaltımdan sonraki 14. günde cTnI seviyelerinin önemli ölçüde düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Bu düşüş *E. canis* enfeksiyonuna bağlı kardiyak hasarın geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (Varshney ve diğerleri, 2015). *E. canis* ile enfekte hayvanlarda yapılan araştırmada, şiddetli enflamatuvar yanıt ve hipoksi ile ilişkilendirilen bu hasarın göstergesi olan cTnI seviyelerinin, vakaların %44'ünde klinik olarak belirgin bir kalp hastalığı olmaksızın arttığı görülmüştür. (Diniz ve diğerleri, 2008). *E. canis* ile monoenfekte köpeklerin %33'ünde, koenfekte köpeklerin %27'sinde ve PZR negatif hasta köpeklerin %34'ünde ekokardiyografik anormalliklerin saptandığı farklı bir araştırmada Diyastolik Sol Ventrikül İç Çap (LVIDd) ve Sol Ventrikül Diyastolik Serbest Duvar Kalınlığındaki (LVPWd) genişlemeler cTnI konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı araştırmada miyokard hasarı riskinin artmasının aneminin şiddeti ile bağlantılı olduğu PCV konsantrasyonundaki düşüş ile gösterilmektedir (Diniz ve diğerleri, 2008).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Gereç

#### 3.1.1. Hayvan Materyali ve Gruplandırma

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniği'ne muayene amacıyla getirilen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten daha önceden herhangi bir kalp rahatsızlığı olmadığı bilinen ve hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerinde gözlemlenen klinik belirtilerden olan yüksek ateş, uyuşukluk, iştahsızlık, anoreksi, generalize lenfadenopati, epistaksis gibi çeşitli klinik bulgulara sahip 38 enfekte köpek ve aşılama veya kontrol amacıyla getirilen 9 sağlıklı köpek olmak üzere toplamda 47 hayvan çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hayvanların 1-8 yaş aralığında olmasına dikkat edildi. Enfekte hayvanlar anemi şiddetlerine göre çok şiddetli (n:2), şiddetli (n:4), orta (n:11), hafif (n:9) ve non-anemik (n:12) olmak üzere kendi içinde gruplara ayrıldı ve toplamda 38 adet enfekte köpek çalışmaya dahil edildi (Şekil 2). Sağlıklı grupta bulunan hayvanların yaş dağılımları enfekte hayvanların yaş dağılımları dikkate alınarak yapıldı ve toplamda 9 sağlıklı köpek çalışmaya dahil edilerek kontrol grubunu oluşturdu.



**Şekil 2.** Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar.

Çalışma kapsamında kullanılan hayvanların araştırmaya dahil edilmesi ve araştırmadan çıkarılması kriterleri genel olarak;

1) 1 yaşın altında immature veya 8 yaş üzerinde (geriatrik ve sistemik hastalıklara yatkın) olmayan, 2) KME ile ilişkili klinik ve patolojik değişikliklere sahip olan (kilo kaybı, letarji, anoreksi, ateş, epistaksis, dispne, göz-burun akıntısı, lenfadenomegali, lenfadenopati, splenomegali, kanama eğiliminin artması, ekstremiteler ve skrotumda ödem, deri ve mukozal membranlarda peteşi, trombositopeni) 3) KME yanında hiperadrenokortizm, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi metabolik ve diğer protozoal hastalıklar ile birlikte herhangi bir komorbiditesi olmamak gibi genel kriterlerin yanında, 4) gebe ve laktasyon döneminde olan, 5) kronik karaciğer hasarı veya konjestif kalp yetmezliği olan, 6) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri,  $\alpha$ 1-blokerler, hidralazin, spironolakton,  $\beta$ -blokörler, tiyazid ve loop diüretikleri gibi antihipertansif ajanlar alan, 7) sekonder sistemik hipertansiyonu indüklediği bilinen ilaçlarla (örn. glukokortikoidler, fenilpropanolamin, toracenib fosfat) sağaltım gören 8) perikardiyal efüzyon, konjenital kalp

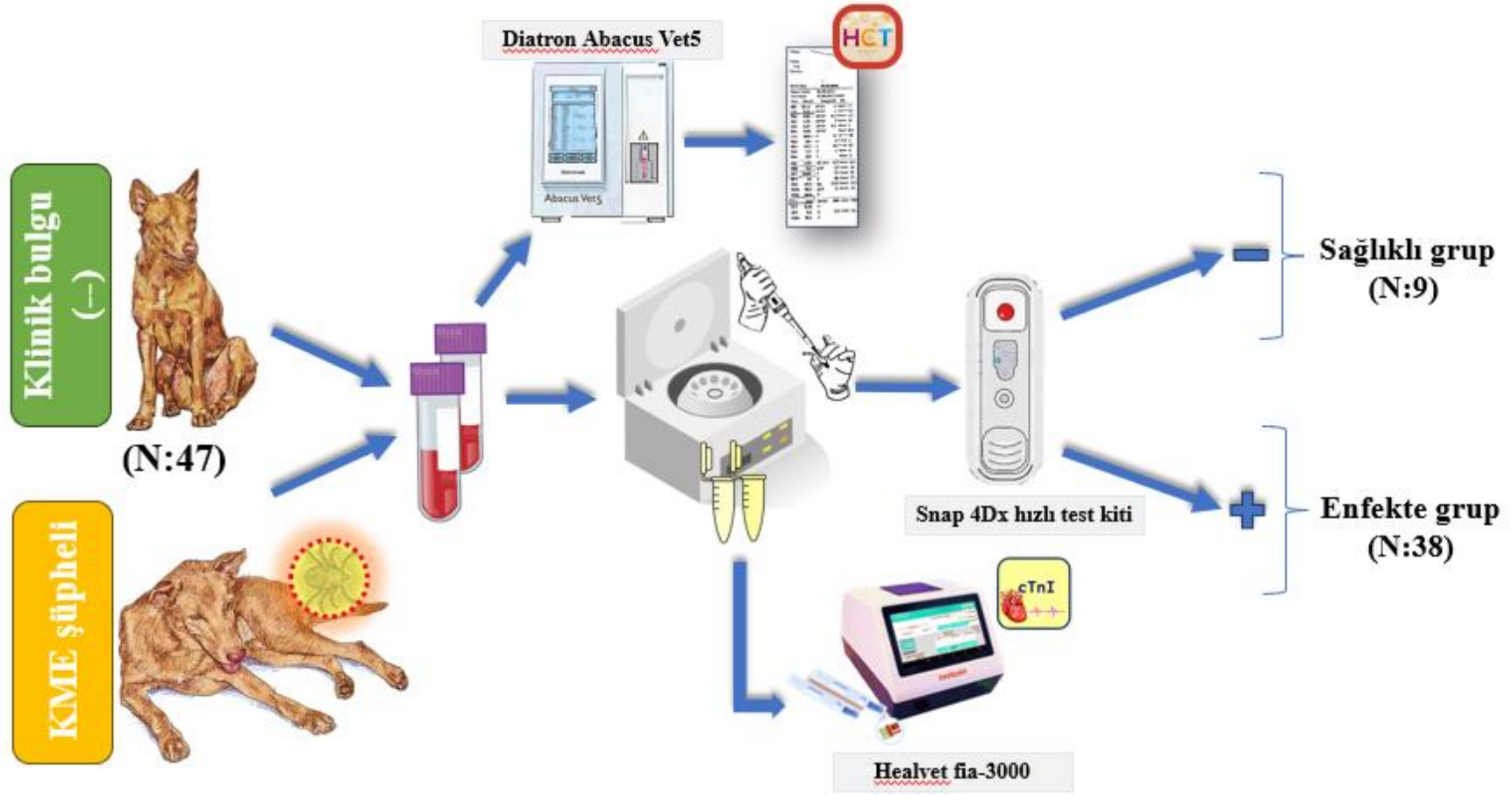
hastalığı, orta-şiddetli mitral kapak yetersizliği ve orta-şiddetli Ao kapak yetersizliği olan ve sağaltımına devam edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

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, KME ve diğer protozoal hastalıklar ile enfekte olmayan köpeklerden oluşturuldu.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Örneklem İşlemleri**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen köpeklerin KME yönünden değerlendirilmesi ve teşhisinin konulması Şekil 3'te belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Kan örnekleri tekniğine uygun olarak *V. cephalica antebrachii*'den tek seferde toplamda 6 ml olacak şekilde tüm analizler için ayrı örneklem tüplerine [lityum heparin (4 ml) ve EDTA (2 ml)] alınarak saklama işlemleri gerçekleştirildi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvar'ında yer alan Abacus Vet5 (Diatron®, Macaristan) cihazıyla hematolojik analizleri gerçekleştirilerek hayvanların anemi şiddetleri belirlendi. Kalan kanlar 3000 dev/dk olacak şekilde 15 dakika süre ile santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edildi ve cTnI düzeyleri çalışılncaya kadar -20°C'de saklandı.



Şekil 3. Numunelerin elde edilmesi ve grupların belirlenmesi



**Resim 2.** *V. cephalica antebrachii* ‘den kan alım işlemi

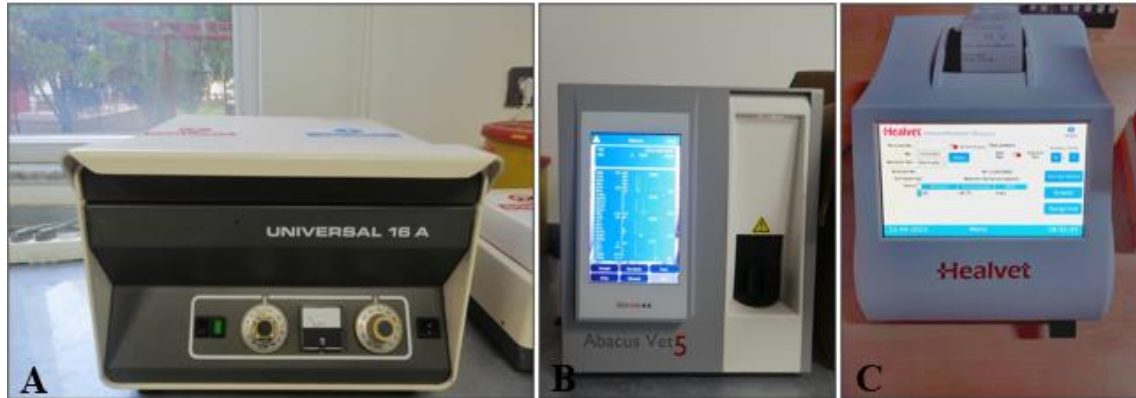
### 3.2.2. Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleme işlemleri sonrasında tam kan sayımı Abacus Vet5 (Diatron®, Macaristan) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Lityum heparinli tüplere alınan kan örnekleri 3000 dev/dk olacak şekilde 15 dakika süre ile santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edildi. Tablo 3’te yapılan analizler ve kullanılan cihaz ve yöntemler özetlenmiştir. Total demir, demir bağlama, transferrin saturasyonu değerlendirmeleri ise lityum heparinli plazma örneklerinden enzimatik kolorimetrik yöntemler aracılığı ile gerçekleştirildi. Analizde kullanılan cihazlar Resim 3’te belirtilmiştir.



**Tablo 3.** Çalışma kapsamında yapılan analiz ve yöntemler.

Yapılacak analiz/ ölçülecek parameter	Tekniği	Cihaz veya Test Kiti	Örnek
KME	Hızlı kromotografif	Snap 4Dx	Heparinli plazma
<b>Ekokardiyografik ölçümler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• LA/AO</li><li>• IVSd</li><li>• LVIDd</li><li>• LVPWd</li><li>• EDV</li><li>• IVSs</li><li>• LVIDs</li><li>• LVPWs</li><li>• ESV</li><li>• SV</li><li>• EF</li><li>• FS</li></ul>	Ekokardiyografi	Mindray M5	-
Tam kan sayımı	Coulter	Diatron Abacus Vet5, Macaristan	EDTA'lı kan
<b>Biyokimya analizi &amp; demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu analizi</b>	Enzimatik kolorimetrik	Randox otoanalizör	Heparinli plazma
<b>cTnI analizi</b>	Flöresan immunoassay	Healvet Fia-3000	Serum



**Resim 3.** Analizlerde kullanılan A) santrifüj cihazı B) Otomatik kan sayım cihazı (Diatron Abacus Vet5) C) Healvet fia-3000.

Miyokardiyal hasarın biyobelirteçlerinden olan cTnI konsantrasyonları Floresan Immunoassay hızlı test cihazı (Veterinary Immunoassay Healvet Fia-3000, Healvet Medtech GZ Ltd.®, Çin) ile ölçüldü.

Kısaca açıklanacak olur ise test kitlerinin son kullanma tarihleri üretici firma tarafından belirtildiği şekilde 4- 30 °C de saklandı, poşet açıldıktan sonra bir saat içinde test işlemleri

gerçekleştirildi. Test kitleri buzdolabında saklandığı için dolaptan çıkarıldıktan sonra test işlemleri gerçekleştirilinceye kadar oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Testin yapılış aşamaları Tablo 4'te özetlenmiştir. Test cihazının referans ölçüm aralıkları Tablo 5'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.** Flöresan immunoassay test cihazı kullanım aşamaları.

Testin Yapılış Aşaması	Yapılan İşlem
1.aşama /Hazırlık	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi</li> <li>• Test Cihazı temiz, düz ve yatay bir yere yerleştirildi</li> <li>• Test Cihazı lot numarasının ID Chip No. ile eşleştiğinden emin olunarak ID Chip'i ölçüm cihazına yerleştirildi</li> </ul>
2.aşama /Örnekleme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otomatik transfer pipetiyle 75 µl serum numunesi buffer tüplerine eklendi.</li> </ul>
3.aşama /Karıştırma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum numunelerinin eklendiği buffer tüpleri kuvvetli çalkalama ve kabarcık oluşumundan kaçınılarak karıştırıldı.</li> </ul>
4.aşama /Yükleme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elde edilen karışımdan otomatik transfer pipeti ile 75 µl alınarak test kartuşunun örnekler için ayrılan bölümüne konuldu.</li> </ul>
5.aşama /Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Örnek konulan test kartuşu, test kartuşu tutucusuna konularak, test düğmesine basıldı. On beş dakika sonra örnek protokolü girilerek cihazın ekranında sonuç görüntüledi. Yazdır düğmesine basıldığında sonuç kâğıda aktarılarak, yazdırıldı.</li> </ul>

**Tablo 5.** Flöresan immunoassay test cihazının ölçüm aralıkları.

Referans değer	ng/ml
Normal	<0,03
Miyokardiyal Hasar Şüphesi	0,03-0,12
Yüksek Miyokard Hasarı Riski	>0,12

### 3.2.3. Ekokardiyografik değerlendirme

Teşhis ve sağaltım amacı ile kliniğe getirilen köpeklerin çalışmaya dahil edilmesi kararlaştırıldıktan sonra örnekleme işlemleri yapıp hemen sonra köpekler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Klinikleri bünyesinde bulunan görüntüleme birimine alınarak ekokardiyografik değerlendirmeye alındı. Bu kapsamda ekokardiyografik değerlendirme işlemleri bünyemizde bulunan 5-7 MHz proba gerçekleştirildi. Ölçümler her hastada bir kez olacak şekilde yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler kısaca özetlenecek olursa;

Tüm ekokardiyogramlar tek bir kişi tarafından yapıldı ve köpekler sedasyona alınmadan görüntüleme gerçekleştirildi. Veri toplama sırasında eşzamanlı olarak ekokardiyografi

cihazına ait EKG ile kalbin elektriksel aktivitesi izlenmeye çalışıldı. Ekokardiyografik muayene sonucunda sağ parasternal pozisyonda B Mod ve M mod kullanılarak uzun ve kısa eksen görüntüleri elde edilerek ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, diyastol ve sistol anındaki; interventriküler septum, sol ventrikülün iç çapı, sol ventrikülün dış duvarını ve LA/Ao ölçümleri alındı. Mitral kapaklar düzeyinde mitral regürjitasyon varlığı değerlendirildi. Sağlıklı grupta da ekokardiyografik muayene yapıp kardiyolojik yönden değerlendirmeler tamamlandı (Resim 4).



**Resim 4.** Ekokardiyografik muayeneye hazırlık ve muayene sonrası sonuçların değerlendirilmesi.

#### 3.2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek dağılımları kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik ANOVA, transformasyon işlemine rağmen normal dağılım göstermeyen verilere ise Kruskal-Wallis ANOVA testinden yararlanılarak gruplar arası farklılıklar ortaya konuldu. Parametreler arası ilişkinin değerlendirilmesinde pearson korelasyonundan yararlanıldı. Tüm analizlerde SPSS 25.0 (IBM, Amerika) programından yararlanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik bulgular

KME ön tanısı ile kliniğe gelen vakaların genel klinik değerlendirmesinde, orta anemik ve çok şiddetli anemik hayvanlarda sırası ile %9,1 ve %8,3'ünde öksürük semptomunun var olduğu belirlendi. Kontrol grubunda letarji görülmezken non-anemik, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik hayvanlarda letarji semptomlarının sırası ile % 25, %77,8, %81,8, %100 ve %100 oranlarında görüldüğü belirlendi. Bununla birlikte *E. canis* ile mono enfekte hayvanların değişen düzeylerde lenfadenopatisinin bulunduğu ve kanama bulguları gösterdiği tespit edildi. Özellikle peteşiden ekimoza ve epistaksise varan düzeylerde kanama semptomu gösterdikleri belirlenirken kanamanın en yoğun çok şiddetli anemisi olan grupta meydana geldiği belirlendi. *E. canis* ile enfekte hayvanlardan şiddetli anemik ve non-anemik gruplarda aritmi varlığı %25 olarak tespit edildi. Yine *E.canis* ile enfekte ve farklı şiddette anemiye sahip hayvanların çoğunda dermatolojik lezyonların olduğu da belirlendi. Dermatolojik lezyonların ağırlıklı olarak eksfoliatif dermatit ve lünet oluşumu ile karakterize değişimler olduğu belirlendi. Hayvanların genel kondisyonlarının normal olmasının yanında şiddetli anemisi bulunan hayvanların hepsinin kondisyonunun zayıf olduğu belirlendi. Tablo 6'da klinik semptomların gruplardaki dağılımları belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Klinik semptomların gruplardaki dağılımları.

	<b>Hafif Anemik</b>	<b>Orta Anemik</b>	<b>Şiddetli Anemik</b>	<b>Çok Şiddetli Anemik</b>	<b>Non Anemik</b>	<b>Kontrol</b>
Öksürük	-*	%9,1	-*	-*	%8,3	-*
Letarji	%77,8	%81,8	%100	%100	%25	-*
Lenfadenopati	%44,4	%63,6	%50	%100	%41,7	-*
Dispne	%11,1	%18,2	-*	-*	-*	-*
Kanama	%44,4	%45,5	%25	%50	%16,7	-*
Dermatolojik Lezyon	%66,7	%63,6	%75	%100	%16,7	-*
Kondüsyon	Normal (%77,8) Zayıf (%11,1) Kaşektik (%11,1)	Normal (%45,5) Zayıf(%54,5)	Normal (%50) Zayıf (%50)	Zayıf (%100)	Normal (%66,7) Zayıf (%25,0) Kaşektik (%8,3)	-*
Aritmi	%(11,1)	%9,1	(%25)	-*	%25	-*

-\*: “görülmemiştir” anlamına gelmektedir.

## 4.2. Laboratuvar Bulguları

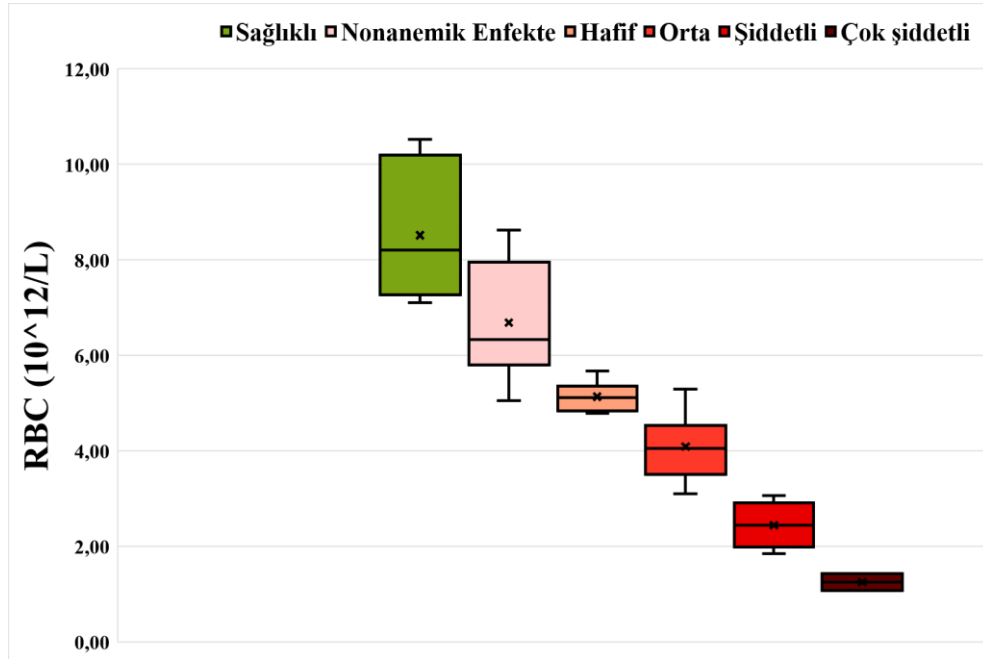
### 4.2.1. Hematolojik Bulgular

**Tablo 7.** Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda hematolojik bulgular.

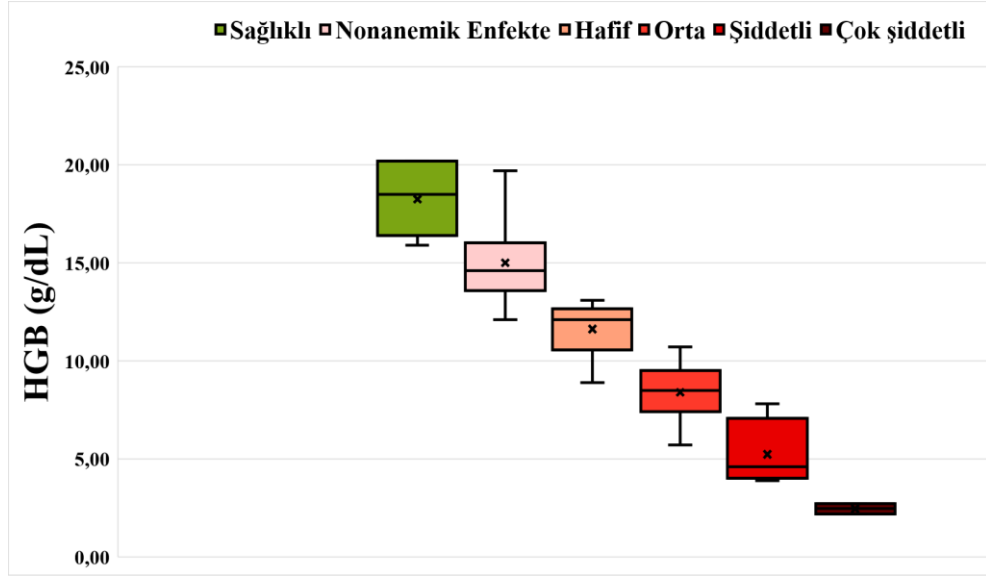
	Hafif Anemik	Orta Anemik	Şiddetli Anemik	Çok Şiddetli Anemik	Non Anemik	Kontrol
<b>WBC (10<sup>9</sup> /L)</b>	9,39 ± 1,93	10,57 ± 2,19	7,17 ± 0,95	0,79 ± 0,27	10,95 ± 1,62	11,27 ± 1,35
<b>NEU (10<sup>9</sup> /L)</b>	6,15 ± 1,38	7,83 ± 1,74	3,05 ± 1,30 <sup>b</sup>	0,51 ± 0,14 <sup>b</sup>	7,99 ± 1,30 <sup>a</sup>	7,63 ± 0,83 <sup>a</sup>
<b>LYM (10<sup>9</sup>/L)</b>	2,27 ± 0,85	1,84 ± 0,49	3,96 ± 1,92	0,25 ± 0,16	3,90 ± 1,92	3,02 ± 0,49
<b>MON (10<sup>9</sup>/L)</b>	0,69 ± 0,23 <sup>b</sup>	1,21 ± 0,55 <sup>b</sup>	0,12 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,02 ± 0,01 <sup>a</sup>	1,05 ± 0,29 <sup>b</sup>	0,51 ± 0,08
<b>EOS (10<sup>9</sup>/L)</b>	0,28 ± 0,07	0,23 ± 0,09	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,21 ± 0,07	0,10 ± 0,06
<b>RBC (10<sup>12</sup>/L)</b>	5,14 ± 0,10	4,09 ± 0,20 <sup>b</sup>	2,45 ± 0,25 <sup>b</sup>	1,25 ± 0,17 <sup>b</sup>	6,68 ± 0,34 <sup>a</sup>	8,52 ± 0,51 <sup>a</sup>
<b>HGB (g/dL)</b>	23,83 ± 12,28	8,40 ± 0,46 <sup>b</sup>	5,22 ± 0,88 <sup>b</sup>	2,45 ± 0,25 <sup>b</sup>	15,00 ± 0,65 <sup>a</sup>	18,26 ± 0,72 <sup>a</sup>
<b>HCT (%)</b>	33,70 ± 0,64	25,52 ± 0,96 <sup>b</sup>	17,11 ± 1,34 <sup>b</sup>	9,25 ± 1,09 <sup>b</sup>	45,37 ± 2,43 <sup>a</sup>	57,18 ± 1,97 <sup>a</sup>
<b>MCV (fL)</b>	65,77 ± 1,31	56,06 ± 4,56	70,62 ± 2,54	73,50 ± 1,50	67,25 ± 1,42	67,86 ± 3,02
<b>MCH (pg)</b>	22,60 ± 0,83	20,75 ± 1,22	21,15 ± 1,62	19,75 ± 0,65	22,00 ± 0,74	21,79 ± 1,35
<b>MCHC (g/dL)</b>	34,39 ± 1,03	32,91 ± 1,38	30,20 ± 2,97	26,75 ± 0,25	33,05 ± 0,99	31,91 ± 0,64
<b>PLT (10<sup>9</sup>/L)</b>	116,22 ± 45,30	95,67 ± 35,31 <sup>b</sup>	38,25 ± 22,62 <sup>b</sup>	2,00 ± 1,00 <sup>b</sup>	161,44 ± 63,09	300,86 ± 60,61 <sup>a</sup>
<b>MPV (fL)</b>	10,45 ± 1,65	11,89 ± 1,05	6,46 ± 1,87	10,10 ± 1,50	32,41 ± 22,52	9,01 ± 0,29
<b>PCT (%)</b>	0,43 ± 0,19	0,39 ± 0,15	0,06 ± 0,03	0,0 ± 0,0	1,10 ± 0,54	0,27 ± 0,06

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,05).

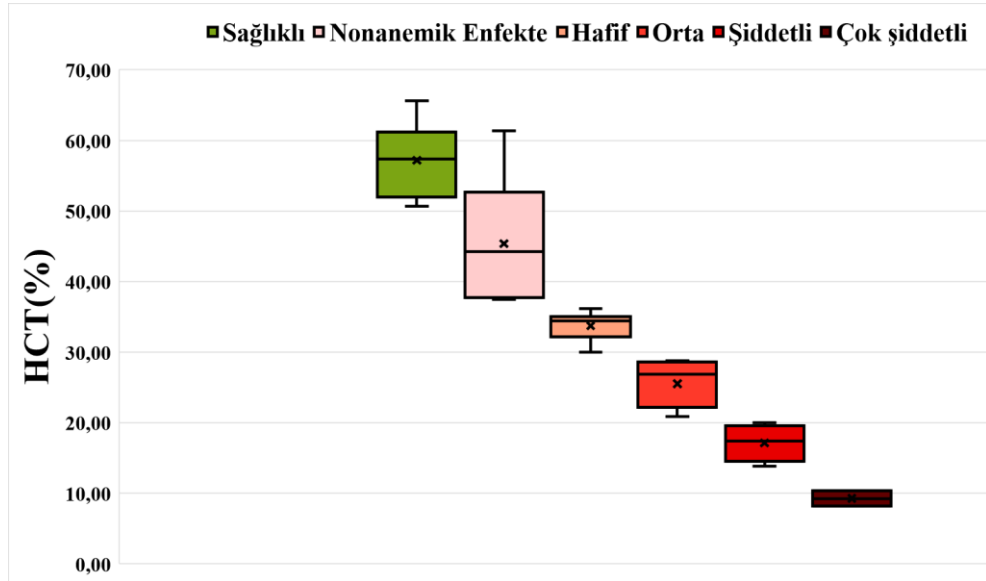
Ehrlichiosis ile enfekte oldukları belirlenen ve anemi şiddetlerine göre gruplara ayrılan hastaların hematolojik değerlendirmelerinde Tablo 7’de elde edilen sonuçlara ulaşıldı. Bu kapsamda ehrlichiosise bağlı olarak aneminin varlığına ve şiddetine göre yapılan dağılımlarda WBC, MCV, MCH ve MCHC seviyelerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde değişimler belirlenmedi. RBC sayılarının ise anemi bulgularına bağlı yapılan gruplandırma bazında gruplar arasında farklılıkların bulunduğu bu kapsamda non-anemik grupta bulunan hayvanlarının sırasıyla orta, şiddetli ve çok şiddetli anemi gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu bununla birlikte kontrol grubunda bulunan sağlıklı hayvanların da benzer şekilde eritrosit sayılarının orta anemik, şiddetli anemik ve çok şiddetli anemik gruplarda bulunan hayvanlara göre eritrosit sayılarının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.



Şekil 4. Anemi şiddetlerine göre RBC sayıları.

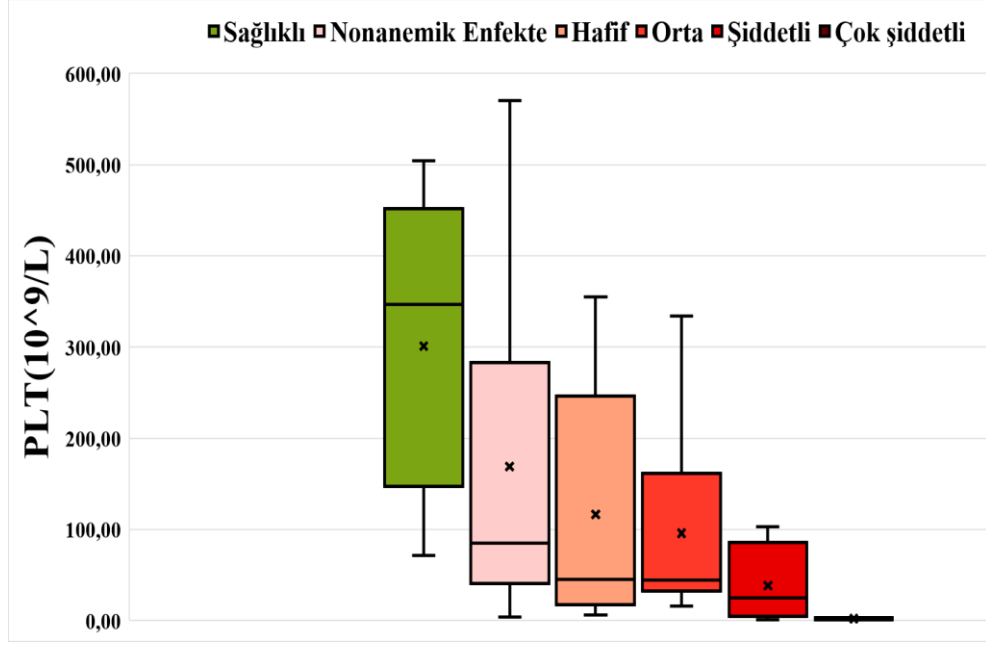


Şekil 5. Anemi şiddetlerine göre HGB konsantrasyonları.



Şekil 6. Anemi şiddetine göre HCT değerleri.





Şekil 7. Anemi şiddetine göre PLT sayıları.

Hemoglobin konsantrasyonlarının da tıpkı RBC sayılarında olduğu gibi non anemik grup ile kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmaz iken non-anemik grupta bulunan köpeklerin HGB konsantrasyonlarının orta anemik, şiddetli anemik ve çok şiddetli anemik gruplara göre anlamlı derecede yüksek seyrettiği belirlendi. Kontrol grubunda bulunan hayvanlarda da benzer şekilde hemoglobin seviyelerinin orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik hayvanlarda anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi. Benzer tablonun hematokrit seviyelerinde de eritrosit ve hemoglobin seviyelerine paralellik gösterecek şekilde seyrettiği belirlendi. PLT sayılarının ise ehrlichiosis ile enfekte ancak non-anemik hayvanlar ile kontrol grubunda bulunan sağlıklı hayvanlarda anemiden orta, şiddetli ve çok şiddetli düzeyde etkilenen hayvanlara kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi.

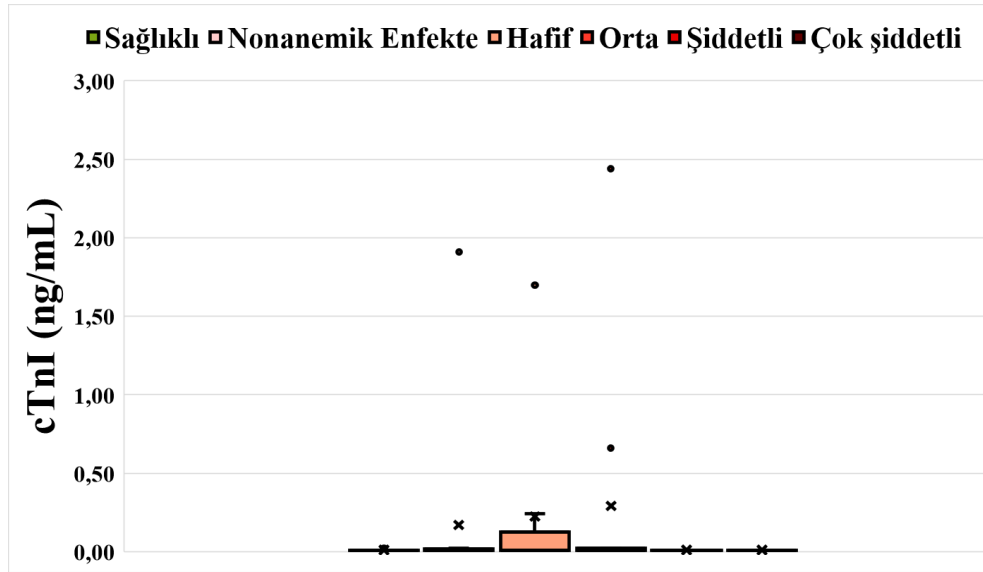
#### 4.2.2. Kalp ve Anemi ile İlişkili Parametreler

**Tablo 8.** Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda cTnI ve demir profili bulguları.

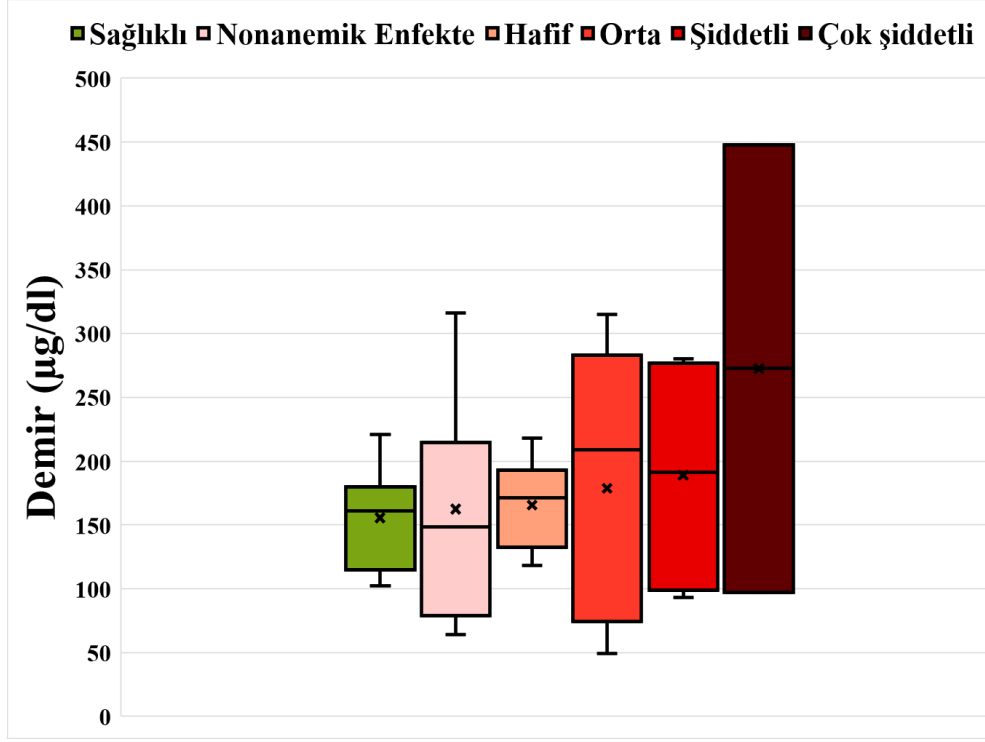
	<b>Hafif Anemik</b>	<b>Orta Anemik</b>	<b>Şiddetli Anemik</b>	<b>Çok Şiddetli Anemik</b>	<b>Non Anemik</b>	<b>Kontrol</b>
<b>cTnI (ng/mL)</b>	0,22 ± 0,19	0,29 ± 0,22	0,01 ± 0	0,01 ± 0,0	0,17 ± 0,16	0,01 ± 0,00
<b>Demir (µg/dl)</b>	165,44 ± 11,15	178,64 ± 30,09	188,75 ± 48,95	272,50 ± 175,50	162,50 ± 24,75	155,44 ± 12,88
<b>Demir bağlama (µg/dl)</b>	282,67 ± 17,81	251,27 ± 16,61	224,50 ± 12,55 <sup>b</sup>	219,50 ± 0,50 <sup>b</sup>	336,33 ± 22,51	345,44 ± 9,62 <sup>a</sup>
<b>Transferrin satürasyonu (%)</b>	62,11 ± 7,72	69,76 ± 10,26	82,07 ± 18,85	123,96 ± 79,67	48,37 ± 6,99	44,74 ± 3,06

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,05).

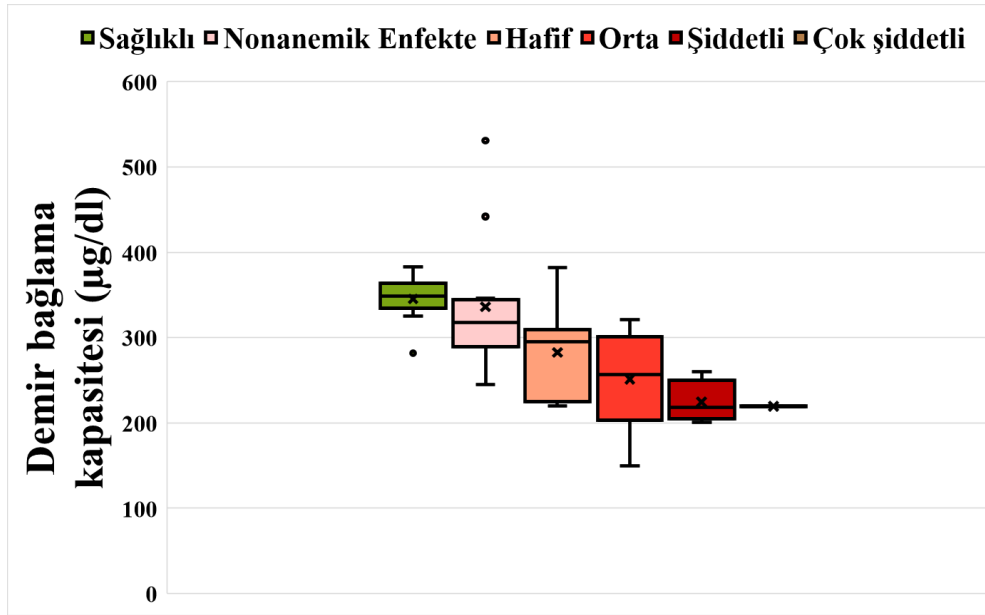
Kardiyak kökenli kas hasarının göstergesi olan cTnI seviyelerinin anemiye bağlı anlamlı derecede bir değişim göstermediği bununla birlikte anemi klinik semptomunda takip edilmesi gereken parametrelerden demir ve transferrin satürasyonu değerlerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılığının bulunmadığı tespit edildi. Buna karşın demir bağlama kapasitesinin kontrol grubuna kıyasla şiddetli ve çok şiddetli derecede anemi bulguları gösteren hayvanlarda anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (Tablo 8).



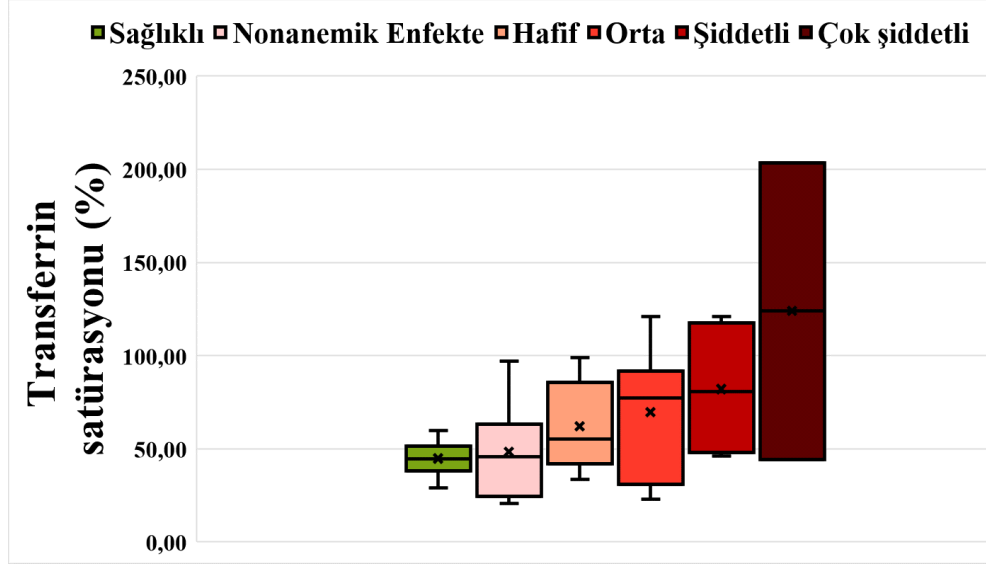
Şekil 8. Anemi şiddetine göre cTnI düzeyleri.



Şekil 9. Anemi şiddetlerine göre demir konsantrasyonları.



Şekil 10. Anemi şiddetine göre demir bağlama kapasitesi.



Şekil 11. Anemi şiddetine göre transferrin satürasyon düzeyleri.

#### 4.3. Ekokardiyografi Bulguları

Ekokardiyografik verilerin gruplara dağıtılmış köpeklerden elde edilen sonuçlarının karşılaştırmasında IVSd büyüklüklerinin orta derecede anemisi bulunan köpeklerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. IVSs ölçümlerinin ise orta anemik grupta anemisi bulunmayan enfekte köpeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Kontrol grubu köpeklerinden elde edilen LVPWs değerlerinin ise çok şiddetli anemisi bulunan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği bununla birlikte fraksiyonel kısalmanın hafif anemik köpeklerde şiddetli anemisi bulunan köpeklere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Ehrlichiosis ile enfekte ve sağlıklı hayvanlarda ekokardiyografik bulgular.

	<b>Hafif Anemik</b>	<b>Orta Anemik</b>	<b>Şiddetli Anemik</b>	<b>Çok Şiddetli Anemik</b>	<b>Non Anemik</b>	<b>Kontrol</b>
<b>IVSd (cm)</b>	0,98 ± 0,66	1,16 ± 0,6 <sup>b</sup>	1,10 ± 0,07	1,07 ± 0,05	1,00 ± 0,36	0,89 ± 0,6 <sup>a</sup>
<b>LVIDd (cm)</b>	3,19 ± 0,44	3,27 ± 0,19	3,56 ± 0,54	3,13 ± 0,25	3,71 ± 0,20	2,81 ± 0,13
<b>LVPWd (cm)</b>	0,80 ± 0,95	0,99 ± 0,08	1,12 ± 0,23	0,84 ± 0,22	0,86 ± 0,06	0,75 ± 0,08
<b>EDV (ml)</b>	40,37 ± 15,45	42,67 ± 6,31	60,19 ± 18,31	39,34 ± 7,68	50,20 ± 5,89	30,61 ± 3,49
<b>IVSs (cm)</b>	1,0 ± 0,11	1,38 ± 0,1 <sup>b</sup>	1,52 ± 0,16	1,41 ± 0,11	0,98 ± 0,08 <sup>a</sup>	1,12 ± 0,08
<b>LVIDs (cm)</b>	1,94 ± 0,28	1,93 ± 0,17	1,71 ± 0,22	1,89 ± 0,42	2,15 ± 0,15	1,62 ± 0,12
<b>LVPWs (cm)</b>	1,03 ± 0,14	1,38 ± 0,08	1,62 ± 0,11	1,21 ± 0,42 <sup>b</sup>	1,14 ± 0,74	0,95 ± 0,09 <sup>a</sup>
<b>ESV (ml)</b>	14,41 ± 5,02	13,20 ± 2,50	9,37 ± 2,49	12,07 ± 6,34	17,64 ± 3,08	8,48 ± 0,81
<b>SV (ml)</b>	25,95 ± 11,13	29,56 ± 4,27	55,21 ± 14,94	27,27 ± 1,33	35,01 ± 4,55	20,79 ± 3,56
<b>EF (%)</b>	65,60 ± 3,84	67,32 ± 3,99	77,58 ± 8,19	71,35 ± 10,55	63,81 ± 3,10	68,39 ± 2,62
<b>FS (%)</b>	33,89 ± 2,75 <sup>a</sup>	38,41 ± 2,40	53,83 ± 7,71 <sup>b</sup>	40,35 ± 8,65	36,91 ± 3,17	37,67 ± 2,30
<b>LA/Ao</b>	1,19 ± 0,04	1,27 ± 0,11	1,26 ± 0,15	1,30 ± 0,24	1,36 ± 0,13	1,21 ± 0,04

<sup>a,b</sup>: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır (p<0,05).

**Tablo 10.** Hematokrit seviyeleri ve ekokardiyografik parametrelerin korelasyonu.

		Korelasyonlar												
		HCT (%)	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPW d (cm)	EDV (ml)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPW s (cm)	ESV (ml)	SV (ml)	EF (%)	FS (%)	LA_Ao
<b>HCT (%)</b>	Pearson Korelasyonu	1	-,308	,145	-,223	,028	-,472**	,191	-,290	,199	-,065	-,207	-,259	-,033
	<i>P değeri</i>		,060	,385	,178	,865	,003	,250	,077	,230	,697	,212	,117	,844
<b>IVSd (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	-,308	1	-,014	,515**	-,103	,357*	-,072	,358*	-,108	-,070	,000	-,107	-,004
	<i>P değeri</i>	,060		,933	,001	,539	,028	,666	,027	,517	,678	,998	,523	,979
<b>LVIDd (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	,145	-,014	1	-,009	,859**	,217	,715**	,094	,683**	,766**	-,193	,062	,242
	<i>P değeri</i>	,385	,933		,958	,000	,190	,000	,573	,000	,000	,246	,712	,144
<b>LVPWd (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	-,223	,515**	-,009	1	,052	,341*	-,064	,691**	-,033	,083	,100	,073	,150
	<i>P değeri</i>	,178	,001	,958		,757	,036	,701	,000	,846	,622	,550	,662	,368
<b>EDV (ml)</b>	Pearson Korelasyonu	,028	-,103	,859**	,052	1	,385*	,754**	,222	,747**	,935**	-,180	,112	,164
	<i>P değeri</i>	,865	,539	,000	,757		,017	,000	,180	,000	,000	,280	,503	,326
<b>IVSs (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	-,472**	,357*	,217	,341*	,385*	1	,012	,551**	-,002	,494**	,180	,423**	,222
	<i>P değeri</i>	,003	,028	,190	,036	,017		,945	,000	,990	,002	,279	,008	,181
<b>LVIDs (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	,191	-,072	,715**	-,064	,754**	,012	1	-,040	,966**	,523**	-,604**	-,515**	,012
	<i>P değeri</i>	,250	,666	,000	,701	,000	,945		,810	,000	,001	,000	,001	,943
<b>LVPWs (cm)</b>	Pearson Korelasyonu	-,290	,358*	,094	,691**	,222	,551**	-,040	1	-,049	,307	,219	,326*	,154
	<i>P değeri</i>	,077	,027	,573	,000	,180	,000	,810		,771	,061	,186	,046	,356
<b>ESV (ml)</b>	Pearson Korelasyonu	,199	-,108	,683**	-,033	,747**	-,002	,966**	-,049	1	,514**	-,555**	-,487**	-,014
	<i>P değeri</i>	,230	,517	,000	,846	,000	,990	,000	,771		,001	,000	,002	,933

**Tablo 10.** Hematokrit seviyeleri ve ekokardiyografik parametrelerin korelasyonu (Devamı).

Korelasyonlar														
		HCT (%)	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPW d (cm)	EDV (ml)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPW s (cm)	ESV (ml)	SV (ml)	EF (%)	FS (%)	LA_Ao
SV (ml)	Pearson Korelasyonu	-,065	-,070	,766**	,083	,935**	,494**	,523**	,307	,514**	1	,033	,374*	,216
	P değeri	,697	,678	,000	,622	,000	,002	,001	,061	,001		,842	,021	,193
EF (%)	Pearson Korelasyonu	-,207	,000	-,193	,100	-,180	,180	-,604**	,219	-,555**	,033	1	,688**	,175
	P değeri	,212	,998	,246	,550	,280	,279	,000	,186	,000	,842		,000	,293
FS (%)	Pearson Korelasyonu	-,259	-,107	,062	,073	,112	,423**	-,515**	,326*	-,487**	,374*	,688**	1	,162
	P değeri	,117	,523	,712	,662	,503	,008	,001	,046	,002	,021	,000		,331
LA_Ao	Pearson Korelasyonu	-,033	-,004	,242	,150	,164	,222	,012	,154	-,014	,216	,175	,162	1
	P değeri	,844	,979	,144	,368	,326	,181	,943	,356	,933	,193	,293	,331	

\*\*. P&lt;0.01 \* P&lt;0.05



## 5. TARTIŞMA

Kanine monositik ehrlichiosis gram negatif, zorunlu hücre içi bir bakteri olan *E. canis*'in yol açtığı ve yaygın olarak kahverengi köpek kenesi olarak bilinen *Rhipicephalus sanguineus* aracılığıyla bulaşan küresel dağılıma sahip bir hastalıktır (Neer ve diğerleri, 2002; Sainz ve diğerleri, 2015, Venkatesa ve diğerleri, 2018). Hastalık enfekte bir köpekten kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabilir (Ettinger ve Feldman, 2010). *E. canis*'in inkübasyon süresi köpeklerde 8 ila 20 gün arasında değişmektedir (Salib ve Farghali, 2015). Klinik bulgular temel olarak yüksek vücut sıcaklığı, oftalmik lezyonlar, epistaksis ve lenfadenopati ile karakterizedir (Barman ve diğerleri, 2014). Etkilenen köpeklerde görülen diğer klinik belirtiler ise halsizlik, depresyon, iştahsızlık, kanama, nörolojik belirtiler, göz iltihabı, kronik kilo kaybı, arka bacaklarda ödem, soluk diş etleri ve zayıflamadır (Buhles ve diğerleri, 1974). Araştırmamız kapsamında değerlendirdiğimiz hastaların klinik bulgularının literatürler ile uyumlu olduğu ve en yaygın görülen klinik bulgunun aneminin çok şiddetli ve şiddetli gözlemlendiği hastalarda halsizlik, lenfadenopati ve ekfoliyatif dermatit başta olmak üzere genel dermatolojik lezyonlar olduğu belirlendi. Hastalığa bağlı olarak gelişen anemi tablosu genellikle çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmış olsa da özellikle hastalığın akut fazında seyreden vakalarda hafif ile orta derecede aneminin varlığı yaygın olarak gözlemlenmekte ve bu kapsamda enflamasyona bağlı olarak gelişen hastalık anemisi şeklinde açıklamalar yer almaktadır. Hastalığın kronik fazında şekillenen anemi tipi ise kemik iliğinin hastalıktan daha fazla etkilenmesine bağlı olarak normokromik normositik non-rejeneratif bir anemi şeklinde ortaya çıktığı yönü ile karakterizedir (Waner ve diğerleri, 2000). HCT düzeylerine olan etkileri göz önüne alındığında anemik tablonun özellikle hastalığın kronik formuna doğru kaydığı durumlarda teşekkül ettiği sonucu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (Kaewmongkol ve diğerleri, 2017; Mylonakis ve diğerleri, 2010). Araştırmamız kapsamında ehrlichiosis yönü ile pozitif antikor varlığı hızlı test kitleri ile belirlenen vakalarda değişen derecelerde anemi durumu tespit edilmiş olup söz konusu anemi tablosunun varlığı ve şiddeti yalnızca ehrlichiosis ile ilişkili antikor varlığına göre belirlenmiştir. Bu kapsamda hastalığın akut, kronik ya da maruz kalma durumlarına göre değerlendirmeler yapılamamış olup PZR test tekniği ile bir antijen varlığını belirlemeye yönelik olarak yaklaşımda bulunulamamıştır. Buna karşın yukarıda bahsedilen araştırmalara klinik olarak paralellik gösterecek şekilde anemi sınıflandırmasına dahil edilen ve hastalıktan

şiddetli çok şiddetli düzeyde etkilenmiş vakaların uzun süreden beri klinik bulgulara sahip olduğu ve alınan anamnez bilgileri doğrultusunda hastalığı kronik aşamada yaşadıkları söylenilebilir. HCT değerleri baz alındığında *E. canis* ile enfekte ancak non-anemik grupta yapılan karşılaştırmalarda hastalıktan orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik olarak etkilenen gruplardaki hematokrit seviyelerinde meydana gelen azalmaların istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi. Bu kapsamda yapılan değerlendirmede söz konusu hayvanların ehrlichiosis maruz kaldığı ya da hastalığın kronik aşamalarında bulunan hayvanlar olduğu düşünüldü. Kaewmongkol ve diğerlerinin (2017), farklı protozoel hastalıklardaki hematolojik değişimleri değerlendirdikleri araştırmalarında PLT sayılarındaki değişimlerin hasta olan ve olmayan köpekler arasında anlamlı farklılıklara neden olmadığı belirtilmektedir. Araştırmalarında meydana gelen bu değişimleri istatistiksel anlamlı olmayan azalmalar olarak özetleyen araştırmacılar, ehrlichiosis vakalarında gelişen trombositopeni durumunun hastalığın belirlenmesine yönelik olarak değerlendirmeye alınması gereken önemli bir hematolojik değişim olarak nitelendirmektedir (Greene, 2006). Ehrlichiosis ile ilişkili olarak meydana gelen trombositopeninin varlığı ve şiddeti hastalıktan etkilenme düzeyi ve sürecine bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle subklinik fazda bulunan hastalarda trombosit sayıları üzerinde hiçbir değişim söz konusu olmazken akut ve kronik fazda hastalıktan etkilenen hayvanlarda meydana gelen değişimler çok daha ciddi trombosit sayısı azalmaları ile karakterize olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik faza kayan hayvanlarda ise yalnızca trombositopeni değil beraberinde tüm kemik iliğinde meydana gelebilecek depresyonla ilişkili olarak pansitopenik bir durumun hakim olduğu vurgulanmaktadır. Bu kapsamda üretimin azalması ile karakterize olan bu durumun hastalığın kronik fazı ile ilişkilendirilmekte iken, trombosit sayılarındaki ani azalmalara ise hastalığın akut fazında karşılaşıldığı ve immun sistem tarafından özellikle azalmalar ile karakterize bir sonucun doğduğu görülmektedir. Bununla birlikte dalak ve dolaşımdaki trombosit migrasyonunun engellenmesine bağlı olarak da trombosit sayılarında azalmaların şekillendiği ifade edilmektedir (Abeygunawardena ve diğerleri, 1990; Buhler ve diğerleri, 1974; Harrus ve diğerleri, 1997; Harrus ve diğerleri, 1998; Waddle ve Littman, 1988; Waner ve diğerleri, 1995; Woody ve Hoskins, 1991). Araştırmamız kapsamında değerlendirdiğimiz hayvanlarda aneminin varlığı ve şiddetine göre yapılan gruplandırmaya bağlı olarak HCT seviyelerinde meydana gelen istatistiksel anlamlı değişimlerin benzer şekilde trombosit sayılarına da yansıma gösterdiği ve *E. canis* ile enfekte ancak non-anemik hayvanlar ile kontrol grubunda bulunan sağlıklı hayvanların trombosit sayılarının anemiden orta, şiddetli ve çok şiddetli düzeyde etkilenen hayvanlara kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi. Yukarıda

bahsedilen araştırmalar baz alındığında araştırmamızda da yalnızca immunglobulin yönü ile pozitif oldukları belirlenen bu hastaların anemiden etkilenmelerine benzer şekilde trombositopenik bir tabloya hakim olduğu ve ehrlichiosis ile değişen derecelerde enfekte olmuş olsalar da trombositopenik bir hematolojik tabloya sahip oldukları belirlendi. Özellikle anemiden çok şiddetli etkilenen hayvanlar göz önüne alındığında PCT seviyelerinde ciddi anlamda düşük olduğu belirlendi. Hastalığın akut ya da kronik fazlarının değerlendirilmesi temelinde bakıldığında ehrlichiosis ile ilişkili klinik bulgulara sahip olan hayvanlarda aneminin ve trombositopeninin varlığı ve şiddetinin artmış olmasının hastalığın kronik faza kaymış olma ihtimalinin varlığını ya da akut fazda bulunan hastalar ile ilişkili olarak paraziteminin gücünü gösterebilecek klinik yansımalar şeklinde değerlendirilebileceği düşünöldü. Saha şartları baz alındığında özellikle *Rhipicephalus sanguineus* türü keneler tarafından her ne kadar kene mücadelesi yapılıyor olsa da söz konusu hayvanlarda farklı zaman dilimlerinde kenelerle temas olma durumu kaçınılmazdır. Söz konusu hayvanlarda aynı kene türü tarafından nakledilebilecek ko-enfekte durumların da söz konusu olabilme potansiyeline bağlı olarak rutin sahada yapılan değerlendirmelerin hematolojik açıdan desteklenmesi önem arz etmektedir. Özellikle deneysel enfeksiyon modellerinde hem Anaplasma hem de Ehrlichia ile enfekte olan hayvanlarda aneminin varlığının ve derecesinin enfeksiyondan sonraki 120. günlere kadar uzayabildiği belirtilmektedir. Bu kapsamda anemi ve trombosit sayıları ile ilişkili olarak yapılacak olan değerlendirmelerde ko-enfeksiyon durumlarına dikkat edilmelidir (Gaunt ve diğerleri, 2010).

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında *E.canis* ile enfekte köpeklerde önemli derecede lökopeni göröldüğu bildirilmiştir (Bhardwaj, 2013; Irwin, 2007; Oliveira ve diğerleri 2000; MK Srivastava ve A Srivastava, 2011; Nakaghi ve diğerleri, 2008; Niwetpathomwat ve diğerleri, 2006; Shipov ve diğerleri, 2008; Srikala ve diğerleri, 2012; Waner ve diğerleri, 2001). Araştırmamız dahilinde total lökosit değerlerinin aneminin şiddetindeki artışa paralel olarak non-anemik gruptan çok şiddetli anemik gruba doğru düşüş gösterdiği belirlenmiş fakat sağlıklı grup ve enfekte gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmamızdaki hayvanlar değerlendirildiğinde nötrofil sayılarının *E. canis* ile enfekte ve değerşen derecelerdeki anemiye sahip gruplarda istatistiksel anlamlı azalmaların olduğu belirlendi. Bu kapsamda şiddetli anemik ve çok şiddetli anemik grupta bulunan hayvanların nötrofil sayılarının non-anemik enfekte ve sağlıklı kontrol grubu hayvanlarına kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. Bu bulgular Dixit ve diğerlerinin (2012) bildirdiği ehrlichiosisli köpeklerde nötrofillerde önemli bir azalma olduğu

bilgisiyle uyumlu iken öte yandan Castro ve diğerlerinin (2004) yaptıkları bir çalışmada ise nötrofil seviyelerinin ehrlichiosisli köpeklerde sağlıklı köpeklere göre önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Bu durum ehrlichiosiste görülen nötrofilinin, altta yatan koenfeksiyonlarla ilişkili olarak meydana gelmesi ile açıklanabilmektedir. Bizim çalışmamızda diğer vektör kaynaklı hastalıklar ekarte edilmiş ve araştırma kapsamında değerlendirdiğimiz tüm köpeklerin komorbid bir hastalığı olmadığı tespit edilmiştir.

Demir, tüm canlı organizmalar için gerekli bir elementtir ve toplam vücut demirinin yaklaşık %60-70'i hemoglobinde bulunur (Harvey, 2008; McCown ve Specht, 2011). Vücuttaki demir dengesizliği, ciddi komplikasyonlara yol açabilecek ve hatta yaşamı tehdit edebilecek bir dizi klinik belirtiyi sonuçlanacaktır (McCown ve Specht, 2011). Diyetle alınan demir, duodenal enterositlerin apikal yüzeyinden (Edison ve diğerleri, 2008) plazmaya emilir ve burada vücuttaki hücrelere taşınmak üzere transferrine bağlanır (Harvey, 2008). Demir alımında, kaybında veya düzenlenmesindeki aksaklıklar demir eksikliği anemisi, inflamatuvar hastalık anemisi ve aşırı demir yüklenmesi gibi klinik belirtilere yol açabilir (Lieu ve diğerleri, 2001; McCown ve Specht, 2011). Köpeklerde yetersiz alımdan kaynaklanan demir eksikliği nadirdir çünkü çoğu gıda yeterli demir içeriğine sahiptir ve köpeklerde demir eksikliği anemisinin başlıca nedeni, genellikle gastrointestinal sistemde (örn. tümörler, mide ülserleri, iltihaplı bağırsak hastalığı ve parazitler) kronik kan kaybıdır (Zaldivar-Lopez ve diğerleri, 2014).

Bir hayvanın demir durumunun izlenmesi serum analitlerinin (serum demiri, serum toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC), serum ferritini ve yüzde transferrin doygunluğu (%TSAT)) değerlendirilmesiyle yapılır (Wians ve diğerleri, 2001) ancak serum ferritin konsantrasyonunun veteriner hekimlikte kullanımı sınırlıdır çünkü reaktifler türe özgüdür ve test yaygın olarak mevcut değildir (Schaefer ve Stokol, 2015). Demir kaybının büyüklüğüne bağlı olarak anemi, mikrositik normokromik ile mikrositik hipokromik indekslerle karakterize edilen rejeneratif veya non-rejeneratif olabilir (Mitchell ve Kruth, 2010). Bu nedenle, anemik hastalarda serum demir analitlerinde değişiklik gözlenir ve böylece demir bozukluğunun sınıflandırılmasına ve tedavinin izlenmesine yardımcı olur. Araştırmamız kapsamında *E. canis* ile mono enfekte oldukları belirlenen ve anemiden değişen derecelerde etkilenmelerine göre gruplara ayrılmış olan hastaların serum demir, demir bağlama ve transferrin saturasyonları arasında meydana gelen değişimlerin gruplar arasında anlamlı farklılığın bulunmadığı belirlendi. Farklı hemaprotozoal hastalıklara bağlı olarak aneminin geliştiği belirlenen hastalarda yapılan bir araştırmada sağlıklı kontrol grubu hayvanlar ile anemik

grupta bulunan hayvanlar arasında yalnızca serum demir konsantrasyonunda anlamlı düzeyde bir düşüş bulunduğu buna karşın demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonlarında anlamlı değişimlerin bulunmadığı bildirilmektedir (Velayudhan ve diğerleri 2015).

Hemoliz ile ilerleyen hastalıklar kapsamında yaklaşıldığında özellikle intravasküler alanda ve ekstrasvasküler alanda eritrosit yıkımına maruz kalan sonuçlar oluşmaktadır. Bu bağlamda eritrositlerin deforme olmaları ve/veya farklı hastalık etkenleri ile etkileşimlerine bağlı olarak retiküloendotelial sistem dokuların tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmaları ile karakterize olan süreç genellikle ekstrasvasküler hemoliz olarak adlandırılmaktadır (Balch ve Mackin, 2007). Ekstrasvasküler hemolizle seyreden olgular değerlendirildiğinde köpeklere uygulanan eritrosit konsantratlarından sonra da HCT seviyelerinde hızlı bir artışın söz konusu olduğu ancak eritrositlerin 9. saatten hemen sonra yıkımlanmaya başladığı belirtilmektedir. Söz konusu değişimler temelinde de yıkımlanan eritrositlere bağlı olarak demir ve demir metabolizması ile ilişkili parametrelerde değişimlerin yaşandığı buna bağlı olarak da demir, demir bağlama ve transferrin saturasyonlarının söz konusu ekstrasvasküler hemoliz ile ilişkili olarak değişimler gösterdiği belirtilmektedir (Wurlod ve diğerleri, 2015). Araştırmamız kapsamında değerlendirilen *E. canis* ile enfekte hayvanların serum demir, demir bağlama ve transferrin saturasyonlarında gruplar arasındaki değişimlerinde istatistiksel anlamlı bir değişimin gözlemlenmediği tespit edildi. Bu kapsamda meydana gelen bu değişimlerin ehrlichiosis ile değişen derecelerde parazitemik yüke bağlı olarak ve/veya hastalığın yavaş bir seyir izlemesi ve demir metabolizmasına ait depoların yeter düzeyde doygunluklarının korunması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

*E. canis* enfeksiyonunun neden olduğu köpek KME'nin, multisistemik etkilere neden olduğu bilinmektedir (Waner ve Harrus, 2013). Hastalığa sahip doğal enfekte köpeklerde miyokard hasarının şekillendiği ve buna bağlı olarak kardiyak troponin I seviyelerinde artışların meydana gelebildiği histopatolojik olarak da söz konusu hasarın boyutlarının gösterildiği birçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir (Diniz ve diğerleri, 2008; Hildebrandt ve diğerleri, 1973; Koutinas ve diğerleri, 2012). Miyokartta meydana gelen bu değişimlerin özellikle anemi ve sistemik enflamatuvar yanıtla bağlı olarak şekillendiği ve oluşagelen vaskülitisin varlığı ve derecesinin belirleyici etiyolojiler arasında bulunduğu ifade edilmektedir (Diniz ve diğerleri, 2008; Hildebrandt ve diğerleri, 1973). Bunun yanında histopatolojik değişimlerin deneysel enfeksiyon modellerinde de belgelendirildiği (Rungsipipat ve diğerleri, 2008) ve buna bağlı da cTnI seviyelerinde artışların şekillenebildiği ifade edilmektedir (Kalogianni ve diğerleri, 2016). Bahsedilen araştırmada deneysel

enfeksiyona bağlı olarak klinik ve klinikopatolojik değişimlerin hastalığın akut fazı ile ilişkili olarak önceki çalışmalara kıyasla uyumlu değişimler gösterirken kalp kası hasarının çok cTnI seviyeleri üzerine anlamlı değişimler şekillendirmediği ifade edilmektedir. Buna karşın, hastalığın kronik ve/veya akut seyrettiği doğal olgular ile gerçekteştirilen farklı araştırmalarda ise hastalığa sahip köpeklerin %30-60 seviyelerinde cTnI düzeylerinde artışların şekillendiği ifade edilmektedir (Kalogianni ve diğerleri, 2016). Araştırmamız kapsamında değerlendirilen hayvanların klinikopatolojik bulguları kapsamında yapılan değerlendirmelerinde literatürler ile uyumlu yansımalar tespit edilmiş iken, cTnI seviyelerinin hastalarımızda farklı gruplar içerisindeki sınırlı sayıda vakada yüksek seyrettiği tespit edilmiş olup, cTnI seviyelerinde meydana gelen bu artışların hasta bazlı spesifiklik gösterdiği ve hastaların genelinde miyokard hasarının şekillenmediği söylenebilir. Akut ehrlichiosisli vakalarda *E.canis* antikollarının enfeksiyondan sonraki 7 ile 15 gün sonrasında şekillenmesine bağlı olarak (Waner ve diğerleri, 2000) değerlendirmeye aldığımız hastalardaki enfeksiyonun seyri tahminlemeler üzerine bağlanmaktadır. cTnI seviyelerinin kan serumunda iskemi ya da akut miyokardiyal hasarla ilişkili olarak hasarın şekillenmesinden sonraki 4. saatten sonra başlamasına bağlı olarak artışlar gösterdiği bilinmektedir (Feng ve diğerleri, 2005). Bu kapsamda araştırmamızda kullanılan hayvanların enfeksiyonun hangi aşamasında olduğunun değerlendirilmesi kapsamında sınırlı bir klinik yaklaşım imkânı sunmaktadır. Kardiyak troponinler de ehrlichiosis vakalarında ölçülmüştür. Diniz ve diğerleri (2008) ehrlichiosis düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları olan 194 köpekte serum cTnI konsantrasyonlarını ölçmüş ve bunları 16 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmıştır. *E. canis* ile enfekte köpeklerin serum cTnI konsantrasyonları sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Koutinas ve diğerleri (2012) doğal olarak ortaya çıkan ehrlichiosisli köpeklerde cTnI konsantrasyonlarını inceleyerek seviyelerin klinik şiddetle ilişkili olup olmadığını veya sonucu öngörüp öngörmediğini belirlemiştir. Miyelosupresif olmayan ehrlichiosis vakalarının %45,5'inde ve miyelosupresif ehrlichiosis vakalarının %59,1'inde cTnI konsantrasyonları artmıştır, ancak iki hastalık türü arasında ortalama cTnI konsantrasyonunda anlamlı bir fark bulunmamıştır ve başvuru sırasındaki cTnI konsantrasyonları ile klinik sonuç arasında bir ilişki yoktur. Bahsedilen araştırmalar ile çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların cTnI seviyeleri arasındaki değişimlerin bahsedilen literatürler ile uyumlu olduğu belirlendi.

Araştırmamız kapsamında değerlendirilen hastalarda akut miyokardiyal hasar durumu cTnI aracılığı ile sınırlı sayıda vakada tespit edilmiş olsa da yapılan ekokardiyografik değerlendirmede IVSd ölçümlerinin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere orta düzeyde

anemisi bulunan köpeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği tespit edildi. Bununla birlikte sistolik aşamada da IVS ölçümlerinin orta anemik grupta bulunan köpekler ile ehrlichiosisli olup anemi klinik bulgusuna sahip olamayan köpeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Şiddetli anemisi bulunan köpeklerin FS yüzdesinin de hafif anemik gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Gözlemciler arasındaki farklılığın minimize edilmesi amacı ile ekokardiyografik ölçümlerin yalnızca bir ve aynı kişi tarafından yapılmasına özen gösterildi.

Köpeklerde ve kedilerde anemiye karşı insanlarda rapor edilene benzer nörohormonal tepkiler vardır. Ciddi anemik tabloya sahip kedilerde sol ventriküler ve sol atriyal boyutlarının artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir (Yaphe ve diğerleri,1993; Wilson ve diğerleri, 2010). Köpeklerde övolemik aneminin deneysel olarak incelendiği araştırmalarda sistolik ve diastolik kan basınçlarında vazodilatasyon ile ilişkili olarak anlamlı azalmaların meydana geldiği bilinmektedir (Champion ve diğerleri, 2011). Aneminin geliştiği durumlarda ejeksiyon fraksiyonlarının düzeyleri artmakta ve buna bağlı olarak da sol ventriküler performansın artırılmasına yönelik olarak kardiyak bir yanıtın oluştuğu bilinmektedir (Spotswood ve diğerleri, 2006). Araştırmamız kapsamında gelişen anemi durumunda da sistolik ve diastolik aşamalara bir yanıt şeklinde IVS ölçümlerinde sınırlı düzeyde artışların şekillendiği tespit edilmiştir. Söz konusu bu artışlar yavaş ama sürekli gelişim halinde olan bir anemik tablonun göstergesi niteliğindedir. Benzer şekilde aneminin varlığı ve derecesi ile ilişkili olarak hematokrit değer ile IVSs seviyeleri arasında  $r = -0,47$  , $p=0,003$  düzeyinde anlamlı düzeyde farklılığı bulunan zayıf ve negatif yönlü bir korelasyon tespit edildi. Bu bağlamda hastaların aneminin şiddetine bağlı olarak gelişen miyokardiyal bir cevap niteliği taşıdığı düşünüldü. Hemogloblin seviyelerine göre gerçekleştirilmiş olan anemik durumun ekokardiyografik parametrelerinin incelendiğinde EF ve FS değerlerinde anlamlı bir korelasyon olmadığı buna karşın kronik ve şiddetli anemiye bağlı olarak sol ventriküler disfonksiyonunun şekillendiği bildirilmektedir (Dhundasi ve Das, 2014). Aneminin hematokrit bazlı sınıflandırıldığı farklı bir araştırmada ise kronik şiddetli aneminin sistolik hiperfonksiyonla birlikte hiperdinamik bir duruma yol açtığı ve diastolik fonksiyonda bozulma şekillendirmediği ancak altta yatan farklı bir hastalığa bağlı olarak konjestif kalp yetmezliğine neden olabileceği belirtilmektedir (Bahl ve diğerleri, 1992). Araştırmamızdaki hayvanların sistol ve diastolik aşamalarında interventriküler septumlarda meydana gelen bu değişimler fraksiyonel kısalma üzerine şekillenen bu artışı açıklamaktadır. Özellikle anemiye bağlı olarak gelişen ventriküler disfonksiyonun aneminin varlığı ve şiddetine bağlı olarak

değişim gösterdiği söylenebilir. Söz konusu tabloya akut miyokardiyal hasarın eklenmesi ile ventriküler disfonksiyonunda derecesinin artma eğiliminde olduğu düşünüldü.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KME ile enfekte hayvanların anemi şiddetlerine göre gruplara dağılımında non-anemik, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli anemik olgular tespit edildi. Bu gruplar arasında cTnI seviyelerinde anlamlı bir değişimin olmadığı buna karşın orta şiddetli anemik grupta yapılan ekokardiyografik değerlendirmede IVSd ve IVSs ölçümlerinin sırası ile sağlıklı kontrol ve non-anemik gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrettiği tespit edildi. Şiddetli anemik gruptaki köpeklerin FS yüzdesinin ise hafif anemik gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. KME ile enfekte hayvanlarda anemi şiddetlerine göre cTnI seviyelerinde anlamlı değişimler olmadığı ve hastaların genelinde miyokard hasarının şekillenmediği ancak aneminin, kompanzasyon mekanizmaları dahilinde sol ventrikül hipertrofisine yol açtığı söylenebilir. Bu çalışma kapsamında *E. canis* ile enfekte anemili köpeklerde kardiyak anormalliklerin ortaya çıkabileceği sonucuna ulaşıldı. Bu sonuç ışığında vakaların değerlendirilmesinde, hastalığın evrelerinin belirlenmesine yönelik gerekli ileri tanı yöntemlerinin kullanıldığı daha geniş popülasyonlarda çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

## KAYNAKLAR

- Abeygunawardena, I. S., Kakoma, I., Ristic, M., Smith, R. D. (1990). In vivo and in vitro studies on platelet migration inhibition factor (PMIF) in canine ehrlichiosis. *Sri Lanka Veterinary Journal*, 37, 33-34.
- Abramson, D. I., Fierst, S. M., Flachs, K. (1943). Resting peripheral blood flow in the anemic state. *American Heart Journal*, 25(5), 609-612. doi:10.1016/S0002-8703(43)90586-1
- Adamson, J. W. (1968). The erythropoietin/hematocrit relationship in normal and polycythemic man: implications of marrow regulation. *Blood*, 32(4), 597-609. doi:10.1182/blood.V32.4.597.597
- Akhtardanesh, B., Ghanbarpour, R., Blourizadeh, H. (2010). Serological evidence of canine monocytic ehrlichiosis in Iran. *Comparative Clinical Pathology*, 19, 469-474. doi:10.1007/s00580-009-0889-5
- Alilovic, I., Rukavina, D., Ajanovic, A., Crnkic, C., Ohran, H., Zahirovic, A. (2022). Breed, age, and sex-related variations in hematological and some biochemical parameters in the Tornjak dog. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 46(2), 192-200. doi:10.55730/1300-0128.4166
- Allsopp, M. T., Allsopp, B. A. (2001). Novel Ehrlichia genotype detected in dogs in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(11),4204-4207. doi:10.1128/JCM.39.11.4204-4207.2001
- Altıntaş, A. (2007). Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndeksleri, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Serum Ferritin Düzeylerinin Değeri. *Dicle Tıp Dergisi*, 34(2),88-93.
- Atata, J. A., Esievo, K. A. N., Adamu, S., Abdulsalam, H., Adam, M., Chiroma, M. A., Avazi, D. O. (2018). Haematological and biochemical parameters of clinically dehydrated and euhydrated dogs. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 16(4), 73-78. doi:10.4314/sokjvs.v16i4.9

- Avery, A. C. ve Avery, P. R. (2007). Determining the significance of persistent lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(2),267-282. doi:10.1016/j.cvsm.2006.11.001
- Ayan, A., Kilinc, O., Erdogan, S., Akyildiz, G., Bia, M., Lee, D. (2020). High prevalence of Ehrlichia canis in dogs in Van, Turkey. *Applied Ecology and Environmental Research*, 18(1), 1953-1960. doi: 10.15666/aeer/1801\_19531960
- Bahl, V. K., Malhotra, O. P., Kumar, D., Agarwal, R., Goswami, K. C., Bajaj, R., Shrivastava, S. (1992). Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. *American Heart Journal*, 124(6), 1516-1523. doi: 10.1016/0002-8703(92)90066-5
- Balch, A., Mackin, A. (2007). Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend*, 29(4), 217-225.
- Baneth, G., Harrus, S., Ohnona, F. S., Schlesinger, Y. (2009). Longitudinal quantification of Ehrlichia canis in experimental infection with comparison to natural infection. *Veterinary Microbiology*, 136(3-4), 321-325.
- Barman, D., Baishya, B. C., Sarma, D., Phukan, A., Dutta, T. C. (2014). A case report of canine ehrlichia infection in a labrador dog and its therapeutic management. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 12(2), 237-239.
- Bartsch, R. C., Greene, R. T. (1996). Post-therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: follow-up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(4), 271-274.
- Başaran, N.Ç, Özışık, L. (2017). Anemi ve Kalp. *Turkiye Klinikleri Journal Cardiol-Special Topics*. 2017;10(3):178-86.
- Batmaz, H., Senturk, S., Yilmaz, Z., Harrus, S., Nevo, E., Waner, T. (2001). Seroprevalence of Ehrlichia canis antibodies among dogs in Turkey. *The Veterinary Record*, 148(21), 665. doi:10.1136/vr.148.21.665
- Bellingham, A. J. ve Grimes, A. J. (1973). RED CELL 2, 3-DIPHOSPHOGLYCERATE. *British Journal of Haematology*, 25(5), 555-562. doi:10.1111/j.1365-2141.1973.tb01767.x

- Best, W. R. (1993). Wintrob's Clinical Hematology. *JAMA*, 270(19), 2382-2383. doi: 10.1001/jama.1993.03510190146044
- Bhagavan, N. V. (1979). Biochemistry.
- Bhardwaj, R. K. (2013). Therapeutic management of acute canine monocytic ehrlichiosis. *Indian Veterinary Journal*, 90(2), 138-139.
- Bilgic, H. B., Pekel, G. K., Hosgor, M., Karagenc, T. (2019). A retrospective epidemiological study: The prevalence of Ehrlichia canis and Babesia vogeli in dogs in the Aegean region of Turkey. *Acta Veterinaria*, 69(2), 164-176. doi:10.2478/acve-2019-0013
- Bradley, S. E. ve Bradley, G. P. (1947). Renal function during chronic anemia in man. *Blood*, 2(2), 192-202. doi:10.1182/blood.V2.2.192.192
- Branger, S., Rolain, J. M., Raoult, D. (2004). Evaluation of antibiotic susceptibilities of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* by real-time PCR. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(12), 4822-4828. doi: 10.1128/aac.48.12.4822-4828.2004
- Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Hancock, S. I. (1998a). Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two Ehrlichia canis strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(2), 362-368. doi:10.1128/aac.42.2.362
- Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Hancock, S.I. (1998b). Sequential evaluation of dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, or *Bartonella vinsonii*. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(9), 2645-2651. doi:10.1128/jcm.36.9.2645-2651.1998
- Buhles Jr, W. C., Huxsoll, D. L., Ristic, M. (1974). Tropical canine pancytopenia: Clinical, hematologic, and serologic response of dogs to *Ehrlichia canis* infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation. *Journal of Infectious Diseases*, 130(4), 357-367. doi: 10.1093/infdis/130.4.357
- Bull, B. S., ve Brailsford, J. D. (1973). The biconcavity of the red cell: an analysis of several hypotheses. *Blood*, 41(6), 833-844. doi:10.1182/blood.V41.6.833.833
- Burgio, F., Meyer, L., Armstrong, R. (2016). A comparative laboratory trial evaluating the immediate efficacy of fluralaner, afoxolaner, sarolaner and imidacloprid+ permethrin

against adult *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) ticks attached to dogs. *Parasites & Vectors*, 9, 1-6.

- Cabezas-Cruz, A., Zweygarth, E., Vancova, M., Broniszewska, M., Grubhoffer, L., Passos, L. M. F., ... De la Fuente, J. (2016). *Ehrlichia minasensis* sp. nov., isolated from the tick *Rhipicephalus microplus*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66(3), 1426-1430. doi:10.1099/ijsem.0.000895
- Cannella, G., La Canna, G., Sandrini, M., Gaggiotti, M., Nordio, G., Movilli, E., ... Maiorca, R. (1991). Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 6(1), 31-37. doi:10.1093/ndt/6.1.31
- Carlos, R. S., Muniz Neta, E. S., Spagnol, F. H., Oliveira, L. L., De Brito, R. L., Albuquerque, G. R., Almosny, N. R. (2007). Frequency of antibodies anti-*Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi* and *Dirofilaria immitis* antigens in dogs from microrregion Ilhéus-Itabuna, State of Bahia, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 16, 117-120. doi:10.1590/S1984-29612007000300001
- Champion, T., Pereira Neto, G. B., Camacho, A. A. (2011). Effects of acute normovolemic anemia on hemodynamic parameters and acid-base balance in dogs. *Veterinary Medicine International*, 2011. doi: 10.4061/2011/829054
- Chandel, R. S., Gangadhar, C., Leela, A. (2015). Impact of subclinical hypothyroidism on iron status and hematological parameters. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*, 2(1), 21-25.
- Chulilla, J. A. M., Colás, M. S. R., Martín, M. G. (2009). Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology*, 15(37), 4627. doi:10.3748/wjg.15.4627
- Codner, E. C., Farris-Smith, L. L. (1986). Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(1), 47-50.
- Cowgill, E. S., Neel, J. A., Grindem, C. B. (2003). Clinical application of reticulocyte counts in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(6), 1223-1244. doi: 10.1016/S0195-5616(03)00099-8

- Crichton, R. (2016). *Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences*. John Wiley & Sons.
- Çetinkaya, H., Matur, E., Akyazi, I., Ekiz, E. E., Aydin, L., Toparlak, M. (2016). Serological and molecular investigation of *Ehrlichia spp.* and *Anaplasma spp.* in ticks and blood of dogs, in the Thrace Region of Turkey. *Ticks and tick-borne diseases*, 7(5), 706-714. doi:10.1016/j.ttbdis.2016.02.021
- Danishfsky, I. (1980). *Biochemistry for Medical Sciences*, 1.Bas. Boston, Little Brown and Company, S.184, 286-288, 335-336, 467,468.
- Dantas-Torres, F. (2015). Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. *International Journal for Parasitology: parasites and wildlife*, 4(3), 452-461. doi: 10.1016/j.ijppaw.2015.07.001
- Dantas-Torres, F., Otranto, D. (2014). *Vector-borne zoonoses*. In *Zoonoses-Infections Affecting Humans and Animals: Focus on Public Health Aspects* Andreas S. (Ed.) (pp. 683-695). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Davoust, B., Keundjian, A., Rous, V., Maurizi, L., Parzy, D. (2005). Validation of chemoprevention of canine monocytic ehrlichiosis with doxycycline. *Veterinary Microbiology*, 107(3-4), 279-283. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.02.002
- Day, M. J. (2011). The immunopathology of canine vector-borne diseases. *Parasites & Vectors*, 4, 1-13.
- Day, M. J. (2012). Immune-mediated haemolytic anaemia. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine* (pp. 59-66). BSAVA Library. doi: 10.22233/9781905319732.6
- De Castro, M. B., Machado, R. Z., de Aquino, L. P. C. T., Alessi, A. C., Costa, M. T. (2004). Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Veterinary Parasitology*, 119(1), 73-86. doi: 10.1016/j.vetpar.2003.10.012
- De Tommasi, A. S., Otranto, D., Dantas-Torres, F., Capelli, G., Breitschwerdt, E. B., de Caprariis, D. (2013). Are vector-borne pathogen co-infections complicating the clinical presentation in dogs? *Parasites & Vectors*, 6(1), 1-5.
- Dev, P. A., Tresamol, P. V., Deepa, C. (2016). A case of ascites associated with canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 47(2), 84-85.

- Dhundasi, S. A., Das, K. K. (2014). Left ventricular function changes in severe anemia by echocardiography: a correlation study. *AGE (yrs.)*, 31, 1-33. doi: 10.14260/jemds/2014/2219
- Diniz, P. P. V. D. P., De Moraes, H. S. A., Breitschwerdt, E. B., Schwartz, D. S. (2008). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1136-1143. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0145.x
- Dixit, A. K., Dixit, P., Shukla, P. C. (2012). Canine monocytic ehrlichiosis and its therapeutic management in a dog. *Intas Polivet*, 13(1), 140-141.
- Dixon, M., Reid, S. W. J., Mooney, C. T. (1999). Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*, 145(17), 481-487. doi: 10.1136/vr.145.17.481
- Dodurka, H. T., Bakirel, U. (2002). Case of Ehrlichiosis in a dog. *Istanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28, 11-16.
- Donaldson, R. E., Seo, J., Fuentes, V. L., Humm, K. (2021). Left heart dimensions in anemic cats and dogs before and after blood transfusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 43-50. doi: 10.1111/jvim.15969
- Donatien, A., Lestoguard, F. (1935). Existence en Algérie d'un Rickettsia du chien. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 28, 418-419.
- Duke, M., Abelmann, W.H. (1969). The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*, 39(4), 503-515. doi: 10.1161/01.CIR.39.4.503
- Dzik, W. H., Murphy, M. F., Andreu, G., Heddle, N., Hogman, C., Kekomaki, R., ... Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Working Party of the International Society for Blood Transfusion. (2003). An international study of the performance of sample collection from patients. *Vox Sanguinis*, 85(1), 40-47. doi: 10.1046/j.1423-0410.2003.00313.x
- Eddlestone, S. M., Neer, T. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R., Gill, A., Hosgood, G., ... Breitschwerdt, E. B. (2006). Failure of imidocarb dipropionate to clear experimentally induced *Ehrlichia canis* infection in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 840-844. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb01795.x

- Edison, E. S., Bajel, A., Chandy, M. (2008). Iron homeostasis: new players, newer insights. *European Journal of Haematology*, 81(6), 411-424. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01143.x
- Estrada-Peña, A., Venzal, J. M., Kocan, K. M., Sonenshine, D. E. (2008). Overview: ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. doi:10.2741/3200
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (2010). Veterinary internal medicine. *Edn*, 7, 2086-2088.
- Farkas, R., Gyurkovszky, M., Lukács, Z., Aladics, B., Solymosi, N. (2014). Seroprevalence of some vector-borne infections of dogs in Hungary. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 14(4), 256-260. doi:10.1089/vbz.2013.1469
- Faria, J. L. M., Dagnone, A. S., Munhoz, T. D., João, C. F., Pereira, W. A. B., Machado, R. Z., Tinucci-Costa, M. (2010). *Ehrlichia canis* morulae and DNA detection in whole blood and spleen aspiration samples. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19, 98-102.
- Fellner, S. K., Lang, R. M., Neumann, A., Korcarz, C., Borow, K. M. (1993). Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney International*, 44(6), 1309-1315. doi:10.1038/ki.1993.383
- Feng, X., Taggart, P., Hall, L., Bryant, S., Sansone, J., Kemmerer, M., ... Lord, P. (2005). Limited additional release of cardiac troponin I and T in isoproterenol-treated beagle dogs with cardiac injury. *Clinical Chemistry*, 51(7), 1305-1307. doi: 10.1373/clinchem.2005.049643
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., Barre, P. E. (1996). The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 28(1), 53-61. doi: 10.1016/S0272-6386(96)90130-4
- Fourie, J. J., Crafford, D., Erasmus, H. L., Horak, I., Botha, O. J. (2015). The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 86(1), 1-10.
- Frank, J. R., Breitschwerdt, E. B. (1999). A retrospective study of ehrlichiosis in 62 dogs from North Carolina and Virginia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(3), 194-201. doi: 10.1111/j.1939-1676.1999.tb02178.x



- Frezoulis, P. S., Angelidou, E., Karnezi, D., Oikonomidis, I. L., Kritsepi-Konstantinou, M., Kasabalis, D., Mylonakis, M. E. (2017). Canine pancytopenia in a Mediterranean region: a retrospective study of 119 cases (2005 to 2013). *Journal of Small Animal Practice*, 58(7), 395-402. doi: 10.1111/jsap.12647
- Furman, E., Leidinger, E., Hooijberg, E. H., Bauer, N., Beddies, G., Moritz, A. (2014). A retrospective study of 1,098 blood samples with anemia from adult cats: frequency, classification, and association with serum creatinine concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1391-1397. doi: 10.1111/jvim.12422
- Gal, A., Loeb, E., Yisaschar-Mekuzas, Y., Baneth, G. (2008). Detection of *Ehrlichia canis* by PCR in different tissues obtained during necropsy from dogs surveyed for naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *The Veterinary Journal*, 175(2), 212-217. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.01.013
- Ganz, T. (2019). Anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148-1157. doi: 10.1056/NEJMra1804281
- Garden, O. A., Kidd, L., Mexas, A. M., Chang, Y. M., Jeffery, U., Blois, S. L., ... Szladovits, B. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 313-334. doi: 10.1111/jvim.15441
- Gaunt, S. D., Corstvet, R. E., Berry, C. M., Brennan, B. (1996). Isolation of *Ehrlichia canis* from dogs following subcutaneous inoculation. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(6), 1429-1432.
- Gaunt, S. D., Beall, M. J., Stillman, B. A., Lorentzen, L., Diniz, P. P. V. P., Chandrashekar, R., Breitschwerdt, E. B. (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors*, 3, 1-10.
- Gianopoulos, A., Mylonakis, M. E., Theodorou, K., Christopher, M. M. (2016). Quantitative and qualitative leukocyte abnormalities in dogs with experimental and naturally occurring acute canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(2), 281-290. doi:10.1111/vcp.12359
- Gofton, A. W., Waudby, H. P., Petit, S., Greay, T. L., Ryan, U. M., Irwin, P. J. (2017). Detection and phylogenetic characterisation of novel *Anaplasma* and *Ehrlichia* species

- in *Amblyomma triguttatum* subsp. from four allopatric populations in Australia. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 8(5), 749-756. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.05.009
- Gould, D. J., Murphy, K., Rudolf, H., Crispin, S. M. (2000). Canine monocytic ehrlichiosis presenting as acute blindness 36 months after importation into the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 41(6), 263-265. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03937.x
- Greene, C. E. (2006). *Infectious diseases of the dog and cat* (No. Ed. 3). WB Saunders\Elsevier Science.
- Grimes, C. N., Fry, M. M. (2015). Nonregenerative anemia: mechanisms of decreased or ineffective erythropoiesis. *Veterinary Pathology*, 52(2), 298-311. doi:10.1177/0300985814529315
- Grossman, W. (1980). Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process?. *The American Journal of Medicine*, 69(4), 576-584. doi: 10.1016/0002-9343(80)90471-4
- Guglielmini, C., Valentini, C. M., Contiero, B., Valente, C., Poser, H. (2021). Red cell distribution width has a negative prognostic role in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Animals*, 11(3), 778. doi: 10.3390/ani11030778
- Gültekin, M., Ural, K. (2017). Monositik ehrlichiosis' li köpeklerde eritrosit dağılım genişliğinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 10(2),71-75. doi:10.5578/kvj.54115
- Güneş, T., Poyraz, Ö., Babacan, A. (2012). Sinop yöresinde, klinik olarak sağlıklı görülen köpeklerde *Ehrlichia canis* ve *Rickettsia conorii*'nin seroepidemiyolojik araştırılması. *Cumhuriyet Medical Journal*, 34(1), 17-22. doi: 10.7197/1305-0028.960
- Harper, H. A., Rodwell, V. W., Mayes, P. A. (1979). Review of physiological chemistry. In *Review of Physiological Chemistry* (pp. 702-702).
- Harrus, S., Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *The Veterinary Journal*, 187(3), 292-296. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.02.001
- Harrus, S., Bark, H., Waner, T. (1997). Canine monocytic ehrlichiosis: an update. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- Harrus, S., Kass, P. H., Klement, E., Waner, T. (1997). Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic

indicators for the disease. *Veterinary Record*, 141(14), 360-363. doi: 10.1136/vr.141.14.360

Harrus, S., Ofri, R., Aizenberg, I., Waner, T. (1998). Acute blindness associated with monoclonal gammopathy induced by *Ehrlichia canis* infection. *Veterinary Parasitology*, 78(2), 155-160. doi: 10.1016/S0304-4017(98)00132-0

Harrus, S., Waner, T., & Neer, T. M. (2012). *Ehrlichia canis* infection. *Infectious diseases of the dog and cat. Fourth edition. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri*, 227-238.

Harrus, S., Waner, T., Aizenberg, I., Bark, H. (1998). Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis: evaluation of a 6-week course. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(7), 2140-2142. doi: 10.1128/jcm.36.7.2140-2142.1998

Harrus, S., Waner, T., Aizenberg, I., Foley, J. E., Poland, A. M., Bark, H. (1998). Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with *Ehrlichia canis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(1), 73-76. doi: 10.1128/jcm.36.1.73-76.1998

Harrus, S., Waner, T., Avidar, Y., Bogin, E., Peh, H. C., Bark, H. (1996). Serum protein alterations in canine ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, 66(3-4), 241-249. doi:10.1016/S0304-4017(96)01013-8

Harrus, S., Waner, T., Eldor, A., Zwang, E., Bark, H. (1996). Platelet dysfunction associated with experimental acute canine ehrlichiosis. *Veterinary Record*, 139(12), 290-293. doi: 10.1136/vr.139.12.290

Harrus, S., Waner, T., Keysary, A., Aroch, I., Voet, H., Bark, H. (1998). Investigation of splenic functions in canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 62(1), 15-27. doi: 10.1016/S0165-2427(97)00127-X

Harrus, S., Waner, T., Weiss, D. J., Keysary, A., Bark, H. (1996). Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 51(1-2), 13-20. doi: 10.1016/0165-2427(95)05516-9

Harvey, W. J. (2010). Erythrocyte biochemistry,[in:] Weiss DJ, Wardrop KJ: Schalm's Veterinary Hematology.

- Harvey, J. W. (2008). Iron metabolism and its disorders. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 6, 259-285.
- Havens, N. S., Kinnear, B. R., Mató, S. (2012). Fatal ehrlichial myocarditis in a healthy adolescent: a case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), e113-e114. doi:10.1093/cid/cis032
- Heeb, H. L., Wilkerson, M. J., Chun, R., Ganta, R. R. (2003). Large granular lymphocytosis, lymphocyte subset inversion, thrombocytopenia, dysproteinemia, and positive Ehrlichia serology in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(4), 379-384. doi:10.5326/0390379
- Hegarty, B. C., Maggi, R. G., Koskinen, P., Beall, M. J., Eberts, M., Chandrashekar, R., Breitschwerdt, E. B. (2012). *Ehrlichia muris* infection in a dog from Minnesota. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1217-1220. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00968.x
- Hegarty, B. C., Levy, M. G., Gager, R. F., Breitschwerdt, E. B. (1997). Immunoblot analysis of the immunoglobulin G response to *Ehrlichia canis* in dogs: an international survey. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 9(1), 32-38.
- Heidenreich, S., Rahn, K. H., Zidek, W. (1991). Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney International*, 39(2), 259-265. doi: 10.1038/ki.1991.31
- Hildebrandt, P. K., Huxsoll, D. L., Walker, J. S., Nims, R. M., Taylor, R., Andrews, M. (1973). Pathology of canine ehrlichiosis (tropical canine pancytopenia). *American Journal of Veterinary Research*, 34(10), 1309-1320.
- Hodges, V. M., Rainey, S., Lappin, T. R., Maxwell, A. P. (2007). Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 64(2), 139-158. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.06.006
- Ingram, M., Coopersmith, A. (1969). Reticulated platelets following acute blood loss. *British Journal of Haematology*, 17(3), 225-229. doi: 10.1111/j.1365-2141.1969.tb01366.x
- Inokuma, H., Beppu, T., Okuda, M., Shimada, Y., & Sakata, Y. (2004). Detection of ehrlichial DNA in Haemaphysalis ticks recovered from dogs in Japan that is closely related to a novel *Ehrlichia* sp. found in cattle ticks from Tibet, Thailand, and Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 1353-1355. doi:10.1128/jcm.42.3.1353-1355.2004

- Irwin, P. J. (2007). Pups, PCRs and platelets: ehrlichia and anaplasma infections of dogs in Australia and overseas. *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia.*
- Jongejan, F., De Vos, C., Fourie, J. J., Beugnet, F. (2015). A novel combination of fipronil and permethrin (Frontline Tri-Act®/Frontect®) reduces risk of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* and of *Ehrlichia canis* by *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, 8, 1-10.
- Jongejan, F., Crafford, D., Erasmus, H., Fourie, J. J., Schunack, B. (2016). Comparative efficacy of oral administered afoxolaner (NexGard™) and fluralaner (Bravecto™) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against transmission of *Ehrlichia canis* by infected *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, 9, 1-14.
- Kaewmongkol, G., Lukkana, N., Yangtara, S., Kaewmongkol, S., Thengchaisri, N., Sirinarumitr, T., ... Fenwick, S. G. (2017). Association of *Ehrlichia canis*, Hemotropic *Mycoplasma spp.* and *Anaplasma platys* and severe anemia in dogs in Thailand. *Veterinary Microbiology*, 201, 195-200. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.01.022
- Kaewmongkol, G., Maneesaay, P., Suwanna, N., Tiraphut, B., Krajarngjang, T., Chouybumrung, A., ... Fenwick, S. G. (2016). First detection of *Ehrlichia canis* in cerebrospinal fluid from a nonthrombocytopenic dog with meningoencephalitis by broad-range PCR. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 255. doi: 10.1111/jvim.13788
- Kalogianni, L., Koutinas, C. K., Theodorou, K., Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S., Harrus, S., ... Mylonakis, M. E. (2016). Cardiac troponin I concentrations, electrocardiographic and echocardiographic variables remained unchanged in dogs experimentally infected with *Ehrlichia canis*. *The Veterinary Journal*, 217, 109-111. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.09.007
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., Bruss, M. L. (Ed). (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press.
- Karagenc, T., Bilgiç, H. (2016). Ehrlichiosis. M. Özcel (Ed), *Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları* (pp. 1051-1056)

- Karnezi, D., Ceron, J. J., Theodorou, K., Leontides, L., Siarkou, V. I., Martinez, S., ... Mylonakis, M. E. (2016). Acute phase protein and antioxidant responses in dogs with experimental acute monocytic ehrlichiosis treated with rifampicin. *Veterinary Microbiology*, 184, 59-63. doi:10.1016/j.vetmic.2016.01.007
- Kennedy, A. C., Valtis, D. J. (1954). The oxygen dissociation curve in anemia of various types. *The Journal of Clinical Investigation*, 33(10), 1372-1381.
- Kommenou, A. A., Mylonakis, M. E., Kouti, V., Tendoma, L., Leontides, L., Skountzou, E., ... Ofri, R. (2007). Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 10(3), 137-142. doi: 10.1111/j.1463-5224.2007.00508.x
- Kordick, S. K., Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Southwick, K. L., Colitz, C. M., Hancock, S. I., ... MacCormack, J. (1999). Coinfection with multiple tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(8), 2631-2638. doi: 10.1128/jcm.37.8.2631-2638.1999
- Koutinas, C. K., Mylonakis, M. E., O'Brien, P. J., Leontides, L., Siarkou, V. I., Breitschwerdt, E. B., Koutinas, A. F. (2012). Serum cardiac troponin I concentrations in naturally occurring myelosuppressive and non-myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis. *The Veterinary Journal*, 194(2), 259-261. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.04.008
- Krämer, F., Schaper, R., Schunack, B., Połozowski, A., Piekarska, J., Szwedko, A., ... Pantchev, N. (2014). Serological detection of *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Ehrlichia canis* antibodies and *Dirofilaria immitis* antigen in a countrywide survey in dogs in Poland. *Parasitology Research*, 113, 3229-3239. doi: 10.1007/s00436-014-3985-7
- Kumar, B. (2021). Study on Association between *E. canis* Infection and its Potential Cardiac Effect. *MC Agriculture & Environmental Sciences*, 1, 62-64.
- Kumar, A., Varshney, J. P. (2006). Studies on clinical variants in naturally occurring cases of canine ehrlichiosis. *Intas Polivet*, 7(1), 94-101.
- Lanza-Perea, M., Zieger, U., Qurollo, B. A., Hegarty, B. C., Pultorak, E. L., Kumthekar, S., ... Breitschwerdt, E. B. (2014). Intraoperative bleeding in dogs from Grenada seroreactive to *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1702-1707. doi: 10.1111/jvim.12442

- Leiva, M., Naranjo, C., & Pena, M. T. (2005). Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain. *Veterinary Ophthalmology*, 8(6), 387-393. doi: 10.1111/j.1463-5224.2005.00409.x
- Levin, A., Thompson, C. R., Ethier, J., Carlisle, E. J., Tobe, S., Mendelssohn, D., ... Djurdjev, O. (1999). Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *American Journal of Kidney Diseases*, 34(1), 125-134. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70118-6
- Lieu, P. T., Heiskala, M., Peterson, P. A., Yang, Y. (2001). The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 22(1-2), 1-87. doi: /10.1016/S0098-2997(00)00006-6
- Lim, S., Irwin, P. J., Lee, S., Oh, M., Ahn, K., Myung, B., Shin, S. (2010). Comparison of selected canine vector-borne diseases between urban animal shelter and rural hunting dogs in Korea. *Parasites & Vectors*, 3, 1-5.
- Little, S. E., Beall, M. J., Bowman, D. D., Chandrashekar, R., Stamaris, J. (2014). Canine infection with *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma spp.*, and *Ehrlichia spp.* in the United States, 2010–2012. *Parasites & Vectors*, 7, 1-9.
- London, G. M., Fabiani, F., Marchais, S. J., De Vernejoul, M. C., Guerin, A. P., Safar, M. E., ... Llach, F. (1987). Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney International*, 31(4), 973-980. doi: 10.1038/ki.1987.94
- London, G. M., Parfrey, P. S. (1997). Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Advances in renal replacement therapy*, 4(3), 194-211. doi: 10.1016/S1073-4449(97)70029-3
- London, G. M., Zins, B., Pannier, B., Naret, C., Berthelot, J. M., Jacquot, C., ... Druke, T. B. (1989). Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney International*, 36(5), 878-882. doi: 10.1038/ki.1989.274
- Ludwig, H., Strasser, K. (2001, April). Symptomatology of anemia. In *Seminars in oncology* (Vol. 28, pp. 7-14). WB Saunders. doi: 10.1016/S0093-7754(01)90206-4
- Mall, G., Huther, W., Schneider, J., Lundin, P., Ritz, E. (1990). Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 5(1), 39-44. doi: 10.1093/ndt/5.1.39

- MARTIN, D. (1985). MAYES PA, RODWELL VW ve GRANNER DK. *Harper's Review of Physiological Chemistry, Beirut, Lange, Med. Publ.*
- Martinez, J. O. S. E. (1995). Microangiopathic hemolytic anemia. *Hematology, ed, 4, 657.*
- McBride, J. W., Corstvet, R. E., Gaunt, S. D., Boudreaux, C., Guedry, T., Walker, D. H. (2003). Kinetics of antibody response to *Ehrlichia canis* immunoreactive proteins. *Infection and Immunity, 71(5), 2516-2524.*
- McClure, J. C., Crothers, M. L., Schaefer, J. J., Stanley, P. D., Needham, G. R., Ewing, S. A., Stich, R. W. (2010). Efficacy of a doxycycline treatment regimen initiated during three different phases of experimental ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(12), 5012-5020.* doi:10.1128/aac.01622-09
- McCown, J. L., & Specht, A. J. (2011). Iron homeostasis and disorders in dogs and cats: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association, 47(3), 151-160.* doi: 10.5326/JAAHA-MS-5553
- Meinkoth, J. H., Ewing, S. A., Cowell, R. L., Dawson, J. E., Warner, C. K., Mathew, J. S., Fox, C. (1998). Morphologic and molecular evidence of a dual species ehrlichial infection in a dog presenting with inflammatory central nervous system disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 12(5), 389-393.*
- Mekuzas, Y., Gradoni, L., Oliva, G., Manzillo, V. F., Baneth, G. (2009). *Ehrlichia canis* and *Leishmania infantum* co-infection: a 3-year longitudinal study in naturally exposed dogs.
- Metivier, F., Marchais, S. J., Guerin, A. P., Pannier, B., London, G. M. (2000). Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis Transplantation, 15(suppl\_3), 14-18.* *Clinical Microbiology and Infection, 15, 30-31.* doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02150.x
- Mircean, V., Dumitrache, M. O., Györke, A., Pantchev, N., Jodies, R., Mihalca, A. D., Cozma, V. (2012). Seroprevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis* and tick-borne infections (*Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and *Ehrlichia canis*) in dogs from Romania. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 12(7), 595-604.* doi: 10.1089/vbz.2011.0915



- Miró, G., Montoya, A., Roura, X., Gálvez, R., Sainz, A. (2013). Seropositivity rates for agents of canine vector-borne diseases in Spain: a multicentre study. *Parasites & Vectors*, 6, 1-9.
- Mitchell, K., Kruth, S. (2010). Immune-mediated hemolytic anemia and other regenerative anemias. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 761-772.
- Mostaghni, K., Bashari Maafi, A., Badiei, K. (2005). Study of the effects of experimental hypothyroidism on clinical, hematological and serum biochemical factors in pregnant ewes. *Iranian Journal of Veterinary Research.*, 6, 1-5, 73
- Muñoz-Leal, S., Cledes, Y. S., Lopes, M. G., Acosta, I. C., Serpa, M. C. A., Mayorga, L. F. S., ... Labruna, M. B. (2019). Novel Ehrlichia sp. detected in Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*) and in the seabird tick *Ixodes uriae* from Magdalena Island, southern Chile. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10(6), 101256. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.06.015
- Mylonakis, M. E., Ceron, J. J., Leontides, L., Siarkou, V. I., Martinez, S., Tvarijonaviciute, A., ... Harrus, S. (2011). Serum acute phase proteins as clinical phase indicators and outcome predictors in naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 811-817. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0728.x
- Mylonakis, M. E., Harrus, S., Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *The Veterinary Journal*, 246, 45-53. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.01.015
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Billinis, C. D., Leontides, L. S., Kontos, V. S. (2004). Chronic canine ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 19 natural cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(3), 174-184. doi: 10.5326/0400174
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Leontides, L. S. (2006). Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3), 311-314. doi: 10.1111/j.1939-165X.2006.tb00137.x
- Mylonakis, M. E., Kritsepi-Konstantinou, M., Dumler, J. S., Diniz, P. P. V. P., Day, M. J., Siarkou, V. I., ... Koutinas, A. F. (2010). Severe hepatitis associated with acute

*Ehrlichia canis* infection in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 633-638.

- Mylonakis, M. E., Saridomichelakis, M. N., Lazaridis, V., Leontides, L. S., Kostoulas, P., Koutinas, A. F. (2008). A retrospective study of 61 cases of spontaneous canine epistaxis (1998 to 2001). *Journal of Small Animal Practice*, 49(4), 191-196. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00441.x
- Nagy, A. L., Ardelean, S., Chapuis, R. J., Bouillon, J., Pivariu, D., Dreanca, A. I., Caloni, F. (2023). Emerging Plant Intoxications in Domestic Animals: A European Perspective. *Toxins*, 15(7), 442. doi: 10.3390/toxins15070442
- Nair, A. D., Cheng, C., Ganta, C. K., Sanderson, M. W., Alleman, A. R., Munderloh, U. G., Ganta, R. R. (2016). Comparative experimental infection study in dogs with *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis*, *Anaplasma platys* and *A. phagocytophilum*. *PLoS One*, 11(2). doi: 10.1371/journal.pone.0148239
- Nakaghi, A. C. H., Machado, R. Z., Costa, M. T., André, M. R., Baldani, C. D. (2008). Canine ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular aspects. *Ciência Rural*, 38, 766-770. doi: 10.1590/S0103-84782008000300027
- Neer, T. M. (1998). Canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis. *Infectious Diseases of the Dog and Cat, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders*, 139-147.
- Neer, T. M., Breitschwerdt, E. B., Greene, R. T., Lappin, M. R. (2002). Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(3), 309-315.
- Neer, T. M., Eddlestone, S. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R. E. (1999). Efficacy of enrofloxacin for the treatment of experimentally induced *Ehrlichia canis* infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 501-504. doi: 10.1111/j.1939-1676.1999.tb01470.x
- Niwetpathomwat, A., Techangamsuwan, S., Suvarnavibhaja, S. (2006). A retrospective study of the clinical hematology and biochemistry of canine ehrlichiosis in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. *Comparative Clinical Pathology*, 14, 217-220. doi: 10.1007/s00580-005-0587-x
- Nyindo, M., Huxsoll, D. L., Ristic, M., Kakoma, I., Brown, J. L., Carson, C. A., Stephenson, E. H. (1980). Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd Dogs

- and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. *American Journal of Veterinary Research*, 41(2), 250-254.
- O'Connor, T. P., Hanscom, J. L., Hegarty, B. C., Groat, R. G., Breitschwerdt, E. B. (2006). Comparison of an indirect immunofluorescence assay, western blot analysis, and a commercially available ELISA for detection of *Ehrlichia canis* antibodies in canine sera. *American Journal of Veterinary Research*, 67(2), 206-210.
- Oliveira, D., Nishimori, C. T., Costa, M. T., Machado, R. Z., Castro, M. B. (2000). Anti-*Ehrlichia canis* antibodies detection by "Dot-ELISA" in naturally infected dogs. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 9(1), 1-5.
- Otranto, D., Dantas-Torres, F., Giannelli, A., Latrofa, M. S., Cascio, A., Cazzin, S., ... Capelli, G. (2014). Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens. *Parasites & Vectors*, 7, 1-9.
- Paltrinieri, S. (2014). The diagnostic approach to anaemia in the dog and cat. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 65(3), 149-164. doi: 10.12681/jhvms.15529
- Pantchev, N., Schnyder, M., Vrhovec, M. G., Schaper, R., Tsachev, I. (2015). Current surveys of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, *Angiostrongylus vasorum* and *Dirofilaria immitis* in dogs in Bulgaria. *Parasitology Research*, 114(Suppl 1), 117-130. doi: 10.1007/s00436-015-4518-8
- Pascual, J., Teruel, J. L., Moya, J. L., Liano, F., Jimenez-Mena, M., Ortuno, J. (1991). Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clinical Nephrology*, 35(6), 280-287.
- Pérez Vera, C., Kapiainen, S., Junnikkala, S., Aaltonen, K., Spillmann, T., Vapalahti, O. (2014). Survey of selected tick-borne diseases in dogs in Finland. *Parasites & Vectors*, 7(1), 1-9.
- Pollock, A., Cotter, K. P. (1973). Oxygen transport in anaemia. *British Journal of Haematology*, 25(5), 631-636. doi: 10.1111/j.1365-2141.1973.tb01776.x
- Proytcheva, M. A. (2009). Issues in neonatal cellular analysis. *American Journal of Clinical Pathology*, 131(4), 560-573. doi: 10.1309/AJCPTHBJ4I4YGZQC

- Quorollo, B. A., Davenport, A. C., Sherbert, B. M., Grindem, C. B., Birkenheuer, A. J., Breitschwerdt, E. B. (2013). Infection with Panola Mountain *Ehrlichia sp.* in a Dog with Atypical Lymphocytes and Clonal T-Cell Expansion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1251-1255. doi: 10.1111/jvim.12148
- Raguvaran, R., Mondal, R. S. K., Mondal, D. B. (2019). Management of immune mediated hemolytic anemia (IMHA) secondary to paracetamol toxicity in a dog. *Intas Polivet*, 20(1), 180-181.
- Rudoler, N., Harrus, S., Martinez-Subiela, S., Tvarijonaviciute, A., Van Straten, M., Cerón, J. J., Baneth, G. (2015). Comparison of the acute phase protein and antioxidant responses in dogs vaccinated against canine monocytic ehrlichiosis and naive-challenged dogs. *Parasites & Vectors*, 8, 1-10.
- Sainz, Á., Roura, X., Miró, G., Estrada-Peña, A., Kohn, B., Harrus, S., Solano-Gallego, L. (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*, 8, 1-20. doi: 10.1186/s13071-015-0649-0
- Salib, F. A., Farghali, H. A. (2015). Epidemiological, surgical and therapeutic studies on canine ehrlichiosis in Giza governorate, Egypt. *International Journal of Livestock Research Int*, 5(3), 82-91. doi: 10.5455/ijlr.20150318092051
- Schaefer, D. M., Stokol, T. (2015). The utility of reticulocyte indices in distinguishing iron deficiency anemia from anemia of inflammatory disease, portosystemic shunting, and breed-associated microcytosis in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 44(1), 109-119. doi: 10.1111/vcp.12219
- Shimada T, Ishida Y, Shimizu M, Nomura M, Kawato K, Iguchi K, Jinbo T. Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Research Communication* 2002,26:171-177.
- Shipov, A., Klement, E., Reuveni-Tager, L., Waner, T., Harrus, S. (2008). Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, 153(1-2), 131-138. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.01.009
- Siarkou, V. I., Mylonakis, M. E., Bourtzi-Hatzopoulou, E., Koutinas, A. F. (2007). Sequence and phylogenetic analysis of the 16S rRNA gene of *Ehrlichia canis* strains in dogs with clinical monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Microbiology*, 125(3-4), 304-312. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.05.021

- Silberberg, J. S., Rahal, D. P., Patton, D. R., Sniderman, A. D. (1989). Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *The American Journal of Cardiology*, 64(3), 222-224. doi: 10.1016/0002-9149(89)90462-1
- Solano-Gallego, L., Trotta, M., Razia, L., Furlanello, T., Caldin, M. (2006). Molecular survey of *Ehrlichia canis* and *Anaplasma phagocytophilum* from blood of dogs in Italy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078(1), 515-518. doi: 10.1196/annals.1374.101
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(3), 219-239. doi: 10.1177/1098612X16631234
- Spotswood, T. C., Kirberger, R. M., Koma, L. M., Thompson, P. N., Miller, D. B. (2006). Changes in echocardiographic variables of left ventricular size and function in a model of canine normovolemic anemia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(4), 358-365. doi: 10.1111/j.1740-8261.2006.00154.x
- Sproule, B. J., Mitchell, J. H., Miller, W. F. (1960). Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 39(2), 378-388.
- Squires, R. (1993). Differential diagnosis of anaemia in dogs. *In Practice*, 15(1), 29.
- Srikala, D., Satish Kumar, K., Amruth Kumar, V. V., Tirumala Rao, D. S. (2012). Clinical and therapeutic aspects of canine monocytic ehrlichiosis. *Indian Journal Veterinary Medicine*, 32(2), 109-110.
- Srivastava, M. K., Srivastava, A. (2011). Canine ehrlichiosis in dog. *Indian Journal Veterinary Medicine*, 31(2), 128-129.
- Stich, R. W., Rikihisa, Y., Ewing, S. A., Needham, G. R., Grover, D. L., Jittapalapong, S. (2002). Detection of *Ehrlichia canis* in canine carrier blood and in individual experimentally infected ticks with a p30-based PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(2), 540-546. doi: 10.1128/jcm.40.2.540-546.2002
- Stockham, S. L., Scott, M. A. (2013). *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. John Wiley & Sons.
- Suksawat, J., Hegarty, B. C., Breitschwerdt, E. B. (2000). Seroprevalence of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia equi*, and *Ehrlichia risticii* in sick dogs from North Carolina and Virginia.

Journal of veterinary internal medicine, 14(1), 50-55. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01499.x

- Tajima, T., Rikihisa, Y. (2005). Cytokine responses in dogs infected with *Ehrlichia canis* Oklahoma strain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1063(1), 429-432. doi: 10.1196/annals.1355.078
- Theodorou, K., Leontides, L., Siarkou, V. I., Petanides, T., Tsafas, K., Harrus, S., Mylonakis, M. E. (2015). Synovial fluid cytology in experimental acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology*, 177(1-2), 224-227. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.02.032
- Theodorou, K., Mylonakis, M. E., Siarkou, V. I., Leontides, L., Koutinas, A. F., Koutinas, C. K., ... Harrus, S. (2013). Efficacy of rifampicin in the treatment of experimental acute canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(7), 1619-1626.
- Thrall, M. A., Weiser, G., Allison, R. W., Campbell, T. W. (Eds.). (2012). *Veterinary hematology and clinical chemistry*. John Wiley & Sons.
- Torrance, J., Jacobs, P., Restrepo, A., Eschbach, J., Lenfant, C., Finch, C. A. (1970). Intraerythrocytic adaptation to anemia. *New England Journal of Medicine*, 283(4), 165-169. doi: 10.1056/NEJM197007232830402
- TUNÇ, H. Ö., AKTAŞ, M. S. (2016). Türkiye’de Köpeklere Kene Aracılığıyla Bulaşan Hastalıklar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(3), 223-230.
- Tvedten, H. (2022). Classification and laboratory evaluation of anemia. *Schalm's Veterinary Hematology*, 198-208. doi: 10.1002/9781119500537.ch25
- Tvedten, H. (2010). Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. Weiss DJ, Wardrop KJ. (Ed), *Schalm's Veterinary Hematology* (6. Baskı, ss.152-161). ABD: Blackwell
- Unver, A., Huang, H., Rikihisa, Y. (2006). Cytokine gene expression by peripheral blood leukocytes in dogs experimentally infected with a new virulent strain of *Ehrlichia canis*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078(1), 482-486. doi: 10.1196/annals.1374.090
- Varat, M. A., Adolph, R. J., Fowler, N. O. (1972). Cardiovascular effects of anemia. *American Heart Journal*, 83(3), 415-426.

- Varshney, J. P., Deshmukh, V. V., Chaudhary, P. S. (2015). Evaluation of myocardial injury in acute canine monocytic ehrlichiosis. *Intas Polivet*, 16(2), 340-344.
- Vaziri, N. D., Zhou, X. J., Naqvi, F., Smith, J., Oveisi, F., Wang, Z. Q., Purdy, R. E. (1996). Role of nitric oxide resistance in erythropoietin-induced hypertension in rats with chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 271(1), E113-E122. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.1.E113
- Velayudhan, J. M., Govind, G. G., Dattatray, V. R., Venkatesh, K. D. (2015). Hemato-biochemical and serum iron profile study in dogs with hemoprotozoal infection. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 3(4), 200-206. doi:10.14737/journal.aavs/2015/3.4.200.206
- Venkatesakumar, E., Kumar, V., Ramprabhu, R. (2018). Diagnosis and Management of Concurrent Ehrlichiosis and Babesiosis in a Dog. *Intas Polivet*, 19(2), 267-268.
- Villaescusa, A., Tesouro, M. A., García-Sancho, M., Ayllón, T., Rodríguez-Franco, F., Sainz, A. (2012). Evaluation of peripheral blood lymphocyte subsets in family-owned dogs naturally infected by *Ehrlichia canis*. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 35(4), 391-396. doi: 10.1016/j.cimid.2012.03.005
- Volgina, N. S., Romashov, B. V., Romashova, N. B., Shtannikov, A. V. (2013). Prevalence of borreliosis, anaplasmosis, ehrlichiosis and *Dirofilaria immitis* in dogs and vectors in Voronezh Reserve (Russia). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36(6), 567-574. doi: 10.1016/j.cimid.2013.08.003
- Wada, Y., Matsuoka, H., Tamai, O., Kohno, K., Okuda, S., Imaizumi, T. (1999). Erythropoietin impairs endothelium-dependent vasorelaxation through cyclooxygenase-dependent mechanisms in humans. *American Journal of Hypertension*, 12(10), 980-987. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00081-3
- Waddle, J. R., Littman, M. P. (1988). A retrospective study of 27 cases of naturally occurring canine ehrlichiosis. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*.
- Waner, T., Harrus, S. (2013). Canine monocytic ehrlichiosis-from pathology to clinical manifestations. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 68(1), 12-18.
- Waner, T., Harrus, S., Bark, H., Bogin, E., Avidar, Y., Keysary, A. (1997). Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Veterinary Parasitology*, 69(3-4), 307-317. doi: 10.1016/S0304-4017(96)01130-2

- Waner, T., Harrus, S., Jongejan, F., Bark, H., Keysary, A., Cornelissen, A. W. (2001). Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis on the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis*. *Veterinary Parasitology*, 95(1), 1-15. doi: 10.1016/S0304-4017(00)00407-6
- Waner, T., Harrus, S., Weiss, D. J., Bark, H., Keysary, A. (1995). Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 48(1-2), 177-182. doi: 10.1016/0165-2427(95)05420-B
- Waner, T., Leykin, I., Shinitsky, M., Sharabani, E., Buch, H., Keysary, A., ... Harrus, S. (2000). Detection of platelet-bound antibodies in beagle dogs after artificial infection with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77(1-2), 145-150. doi: 10.1016/S0165-2427(00)00225-7
- Waner, T., Strenger, C., Keysary, A. (2000). Comparison of a clinic-based ELISA test kit with the immunofluorescence test for the assay of *Ehrlichia canis* antibodies in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12(3), 240-244. doi: 10.1177/104063870001200307
- Weiss, D. J. (2022). Congenital dyserythropoiesis. *Schalm's Veterinary Hematology*, 248-251.
- Weiser, M. G., Thrall, M. A., Fulton, R., Beck, E. R., Wise, L. A., Van Steenhouse, J. L. (1991). Granular lymphocytosis and hyperproteinemia in dogs with chronic ehrlichiosis. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*.
- White, C., Reine, N. (2009). Feline nonregenerative anemia: pathophysiology and etiologies. *Compendium (Yardley, PA)*, 31(7), E1-7.
- Wians Jr, F. H., Urban, J. E., Keffer, J. H., Kroft, S. H. (2001). Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *American Journal of Clinical Pathology*, 115(1), 112-118. doi: 10.1309/6L34-V3AR-DW39-DH30
- Willard, M. D., Tvedten, H. (2011). *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Elsevier Health Sciences.



- Wilson, H. E., Jasani, S., Wagner, T. B., Benigni, L., Milne, J. R., Stokes, A. L., Luis-Fuentes, V. (2010). Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(12), 904-909. doi: 10.1016/j.jfms.2010.06.010
- Wintrobe, M. M. (1990). The approach to the patient with anemia. *Wintrobe's clinical hematology*
- Woody, B. J., Hoskins, J. D. (1991). Ehrlichial diseases of dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21(1), 75-98. doi: 10.1016/S0195-5616(91)50009-7
- Wurlod, V. A., Smith, S. A., McMichael, M. A., O'Brien, M., Herring, J., Swanson, K. S. (2015). Iron metabolism following intravenous transfusion with stored versus fresh autologous erythrocyte concentrate in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 76(11), 996-1004. doi: 10.2460/ajvr.76.11.996
- Yaphe, W., Giovengo, S., Moise, N. S. (1993). Severe cardiomegaly secondary to anemia in a kitten. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(6), 961-964.
- Zaldivar-Lopez, S., Iazbik, M. C., Marin, L. M., Couto, C. G. (2014). Iron status in blood donor dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 211-214. doi: 10.1111/jvim.12254
- Zygner, W., Gójska-Zygner, O., Norbury, L. J. (2023). Pathogenesis of Anemia in Canine Babesiosis: Possible Contribution of Pro-Inflammatory Cytokines and Chemokines—A Review. *Pathogens*, 12(2), 166. doi: 10.3390/pathogens12020166

## **EKLER**

### **EK 1. BİLGİ ONAM FORMU**

Tarih

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'ın yürütücü olduğu "Ehrlichiosis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Ekokardiyografik ve Hematolojik Değişimlerin İncelenmesi" başlıklı çalışma için köpeklerden kan örnekleri alınarak laboratuvar analizlerinin gerçekleştirileceği ve toplanan verilerin bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışma için kullanılmayacağını sözlü ve yazılı olarak şahsıma bildirilmiştir.

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

ADRES:

Hasta Sahibinin Adı Soyadı

İMZA

## EK 2. ADÜ-HADYEK



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



Aydın, 18.08.2022

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı VI. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2022/76  
**Proje Başlığı** : Ehrlichiosis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Ekokardiyografik ve Hematolojik Değişimlerin İncelenmesi  
**Proje Yürütücüsü** : Hasan ERDOĞAN  
**Proje Ekibi** : Zeynep USTAER

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:  
İnsan embriyosu ve fütusu kullanılması  
İnsan embriyosu ve fütusu dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması**  
İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

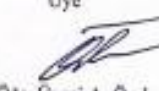
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

  
Prof. Dr. Murat SARIERLER  
Başkan

  
Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN  
Başkan Yardımcısı

  
Prof. Dr. Tuhan ROST  
Üye

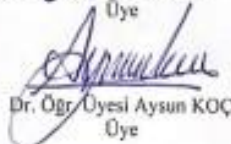
(Yıllık İzinli)

  
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ  
Üye

  
Prof. Dr. Serkan BAKIRCI  
Üye

(Yıllık İzinli)  
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN  
Üye

  
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ  
Üye

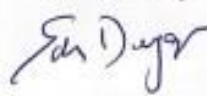
  
Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ  
Üye

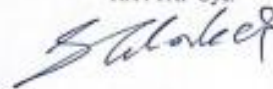
  
Öğr. Gör. Dr. Asude Gülece GÜLER  
ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.  
Üye

  
Hidayet YAMAN  
Serbest Üye, Hek. Üye

Arş. Gör. Eda Duygu İPEK  
Sor. Vet. Hek. Üye

Senay TEKİNBAŞ  
HAYTAP Üye.





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

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Ehrlichiosis ile Doğal Enfekte Köpeklerde Ekokardiyografik ve Hematolojik Değişimlerin İncelenmesi” başlıklı Yüksek Lisans 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.

Zeynep USTAER

09/02/2024