



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİMDALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YL-2024-0036

**EHRİCHİOSİSLİ KÖPEKLERDE  
MİKROLBUMİNÜRİ  
İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELER  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**EYÜP CAN ÖZKILIÇ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. SERDAR PAŞA**

**AYDIN – 2024**

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

**EHRİCHİOSİSLİ KÖPEKLERDE**  
**MİKROLBUMİNÜRİ**  
**İLE HEMATOLOJİK PARAMETRELER**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**EYÜP CAN ÖZKILIÇ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Serdar PAŞA**

**AYDIN – 2024**

## KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veterinerlik) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Eyüp Can ÖZKILIÇ tarafından hazırlanan “Ehrlichiosisli Köpeklerde Mikroalbuminüri İle Hematolojik Parametreleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:09/02./2024

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Serdar PAŞA	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Songül ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Ekin Emre ERKILIÇ	Kafkas Üniversitesi
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Canberk BALIKÇI	Harran Üniversitesi

### ONAY:

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

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları Anabilim Dalı camiasında bulunmama ve bu camia içerisinde gelişip, öğrenmeme imkân ve destek sağlayan, öğretimi ve eğitimi esirgemeyen gerek fakültemizin gerek Veteriner İç Hastalıkları camiasının koca çınarı danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA'ya,

Gerek lisans gerek yüksek lisans eğitimim boyunca eşsiz ilimi ve karakteri ile eğitimini ve öğretimini aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince katkı ve yardımlarından dolayı başta değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e ve tüm yüksek lisans ve doktora öğrencisi meslektaş arkadaşlarıma,

Lisans öğrenciliğimden bugüne veteriner hekimliği mesleğinde klinisyenliği sevdiğim ve mesleki kariyerin ne olduğunu bizlere gösteren hocalarım Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Lisans eğitiminden bu yana her daim yanımda olan çok kıymetli dostum Vet. Hek. Ethem Mert ÇÖLLÜ'ye,

Mesleki birikimlerini ve imkânlarını paylaşmaktan çekinmeyen Uzm. Vet. Hek. Başak TUNÇER ULUKARTAL'a, Vet. Hek. Burç ULUKARTAL'a Uzm. Vet. Hek. Ali AYDIN'a, Uzm. Vet. Hek. Ali MULLA'ya, Vet. Hek. Selahattin KARAOĞLU'na Vet. Hek. Gencer Çelik'e ve Vet. Hek. Musa Ayvaz'a,

Son olarak hayatım boyunca hep yanımda ve her zaman destek olan sevgili annem Yasemin ÖZKILIÇ'a, sevgili babam İskender ÖZKILIÇ'a, canım kardeşim Esranur ÖZKILIÇ'a, üzerimdeki emeği ödenmeyecek olan annem Meliha YILMAZ'a ve sevgili nişanlım Melike ALEMDAR'a

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ehrlichiosis.....	2
2.1.1.Etiyoloji .....	3
2.1.2. Gen Tiplendirmesi .....	5
2.1.3. Epidomiyoloji.....	7
2.1.4. Patogenez .....	11
2.1.5. Klinik Bulguları.....	13
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.7. Tanı.....	18
2.2. Mikroalbuminüri.....	20
2.2.1. Proteinürinin Patofizyolojisi.....	21
2.2.2. Proteinüri Sınıflandırması.....	22
2.2.3. Proteinüri Testi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hayvan Materyali.....	28
3.2. Klinik Muayene Protokolü.....	28
3.3. Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri.....	29
3.3.1. Mikroalbuminüri Testi .....	29
3.4. İstatistiksel Analiz .....	29
4. BULGULAR .....	31

4.1. Klinik Bulgular .....	31
4.1.1. Demografik Bulgular .....	31
4.1.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular.....	32
4.1.3. Olgulara Ait Labaratuvar Bulguları.....	34
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	58
Ek 1: ADÜ-HADYEK raporu .....	58
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- %** : Yüzde
- <** : Küçüktür
- >** : Büyüktür
- µL** : Mikrolitre
- °C** : Santigrat
- A.** : Anaplasma
- ALT** : Alanin aminotransferaz
- ALP** : Alkalen fosfataz
- aPTT** : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- KME** : Kanine Monositik Ehrlichiosis
- Da** : Dalton
- DNA** : Deoksiriboz nükleik asit
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- dk** : Dakika
- E.** : Ehrlichia
- ELISA** : Enzim Bağlı İmmünsorbent Testi
- FIP** : Feline İnfeksiyöz Peritonitis
- FeLV** : Feline Lösemi Virüs
- FIV** : Feline İmmun Yetmezlik Virusu
- GFR** : Glomerüler filtrasyon hızı
- HCT** : Hematokrit

**HGB** : Hemoglobulin

**HGE** : İnsan Granulositik Ehrlichiosis

**HME** : İnsan Monositik Ehrlichiosis

**IBD** : İnflamatuvar bağırsak hastalığı

**IFA** : İmmun flurasan ankitor

**IFAT** : İmmun flurasan ankitor testi

**IgM** : İmmunoglobulin M

**IgG** : İmmunoglobulin G

**IRIS** : Uluslararası Renal İlgı Derneği

**MAÜ** : Mikroalbuminüri

**MCHC** : Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu

**MCD** : Minimal değişiklik hastalığı

**MN** : Mebranöz Nefropati

**mg** : Miligram

**mg/ml** : Miligram/ mililitre

**mg/dL** : Miligram/desilitre

**MPGN** : Membranoproliferatif glomerülonefrit

**N.** : Neorickettsia

**NEU** : Nötrofil

**ng/ml** : Nanogram/mililitre

**PGN** : Mezanginal proliferatif glomerülonefrit

**PZR** : Polimerize Zincir Reaksiyonu

**RBC** : Kırmızı kan hücresi

**RMSF** : Dağ Humması



**rRNA** : Ribozamal ribonükleik asid

**RNA** : Ribozamal ribonükleik asid

**SCWT** : Yumuşak Tüylü Wheaten Teriyer

**SDS-PAGE** : Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel  
elektroforezi

**TRP** : Tandem Repeat Protein

**UP/C** İdrar protein/creatine

**WBC** : Beyaz Kan Hücresi

**γ-** Gama

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Ehrlichiosili köpeklerde belirlenen klinik bulgular.....	33
--	----

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1:</b> Bir kan frotisinde makrofaj içine yerleşmiş Ehrlichia etkeni .....	4
<b>Resim 2:</b> İmmunokromografik ehrlichiosis spesifik antikor hızlı test kiti.....	33

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Taksonomik olarak Ehrlichia türlerinin biyolojik özellikleri.....	7
<b>Tablo 2:</b> Ehrlichia canis enfeksiyonunun Türkiye’deki prevalansı.....	8
<b>Tablo 3:</b> Ehrlichia canis enfeksiyonunun bazı ülkelerdeki prevalansı.....	9
<b>Tablo 4:</b> Ehrlichia enfeksiyonlarında görülen klinik bulgular.....	17
<b>Tablo 5:</b> Ehrlichiosisli köpeklerde görülebilen laboratuvar bulguları.....	24
<b>Tablo 6:</b> Böbrek hastalıklarının böbrek, öncesi sonrasına göre kedi ve köpeklerde en sık görülme sıklığına göre tablandırılması.....	25
<b>Tablo 7:</b> Köpek ırklarına göre sık görülen glomerul hastalıklar.....	26
<b>Tablo 8:</b> Çalışma grubuna alınan enfekte köpeklerin demografik verileri.....	32
<b>Tablo 9:</b> Çalışma grubuna alınan sağlıklı köpeklerin demografik verileri.....	32
<b>Tablo 10:</b> Çalışma grubuna alınan köpeklerin hematolojik parametrelerinin istatistiksel analizi .....	34
<b>Tablo 11:</b> Çalışma grubuna alınan köpeklerin mikroalbuminüri seviyelerinin istatistiksel analizi.....	34
<b>Grafik 1:</b> Çalışma kapsamında enfekte grupta gözlemlenen klinik bulgular.....	33

## ÖZET

### **Ehrlichiosisli Köpeklerde Mikroalbuminüri İle Hematolojik Parametreleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı vektör kaynaklı hastalıklardan ehrlichiosisli doğal enfekte köpeklerde hematolojik parametreler ile mikroalbuminüri (MAÜ) arasında, bir ilişkinin olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen sahipli, farklı ırk, yaş ve cinsiyetten 40 adet köpek oluşturdu. Fakültemiz kliniklerine farklı şikayetlerle getirilen ve hızlı test kistleri ile *E. canis* ile mono enfekte olduğu bildirilen 30 hasta köpek çalışmaya alındı. Sağlıklı gruba ise herhangi bir sağlık problemi olmayan, fiziksel ve laboratuvar bulgularında anormallik saptanmayan ve hastanemize aşı ya da genel sağlık taraması amacıyla getirilen 10 köpek dahil edildi. Tüm köpeklerde tam kan analizleri ile idrarda mikroalbumin düzeyleri belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamına alınan hayvanlarda mikroalbumin seviyelerinin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda sırası ile  $150 \pm 0$  ve  $18 \pm 6,96$  (mg/dL) seviyelerinde olduğu ve enfekte grupta bulunan hayvanların mikroalbuminüri seviyelerinin sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı ( $p=0,000$ ) derecede yüksek olduğu belirlendi. Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz sağlıklı köpeklere göre Ehrlichiosis ile mono enfekte köpeklerin NUE sayılarındaki değişimlerin anlamlı derecede yüksek olduğu buna karşın LYM sayılarında ise sağlıklı köpeklerde enfekte köpeklere kıyasla anlamlı bir artışın bulunduğu belilendi. Anemi ve anemi ile ilişkili hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ise RBC, HGB ve HCT düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla değişen düzeylerde anlamlı derecede düşük olduğu, bununla birlikte MCHC ve PLT konsantrasyonlarında da enfekte köpeklerin sağlıklı kontrol gurubuna kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi.

**Sonuç:** Kanin monositik ehrlichiosis'li hayvanlarda hastalığın akut döneminde yüksek mikroalbumin seviyeleri tespit edilmiştir, bu durum erken evrede glomerulonefrite işaret etmekte ve tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır. Ancak, eş zamanlı PCR analizi

yapılamaması, araştırmanın kısıtlılığıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ehrlichiosis, Hematolojik Parametreler, Mikroalbuminüri.

## ABSTRACT

### **Investigation of the Relationship Between Microalbuminuria and Hematological Parameters in Dogs with Ehrlichiosis**

**Aim:** The aim of this study is to determine whether there is a relationship between hematological parameters and microalbuminuria (MAU) in naturally infected dogs with ehrlichiosis, a vector-borne disease.

**Material and Methods:** The animal material of the study comprised 40 owned dogs of different breeds, ages, and genders brought to the Internal Medicine Clinic of the Adnan Menderes University Faculty of Veterinary Medicine. Thirty patient dogs with various complaints brought to our clinics and reported to be co-infected with *E. canis* and *mono* by rapid test kits were included in the study. Ten dogs without any health problems, with no abnormalities detected in physical and laboratory findings, and brought to our hospital for vaccination or general health screening purposes were included in the healthy group. Complete blood counts and urine microalbumin levels were determined in all dogs.

**Results:** In the animals encompassed within the study, the levels of microalbumin in the observed diseased and healthy control groups were within the range of  $150 \pm 0$  and  $18 \pm 6.96$  (mg/dL) conditions, respectively. It was identified that animals in the proliferating regions exhibited a significantly elevated level of microalbuminuria. In the context of the study, significant changes were observed in the NUE (neutrophil-to-lymphocyte ratio) of dogs infected with Ehrlichiosis compared to healthy dogs, while there was a notable increase in LYM (lymphocyte) counts in infected dogs compared to healthy ones. Evaluation of anemia and hematological parameters associated with anemia revealed that RBC (red blood cell), HGB (hemoglobin), and HCT (hematocrit) levels were significantly lower in infected dogs compared to the healthy control group. Additionally, MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) and PLT (platelet) concentrations were also found to be significantly lower in infected dogs compared to the healthy control group.

**Conclusion:** In animals with monocytic ehrlichiosis, high levels of microalbumin have been detected during the acute phase of the disease, indicating early-stage glomerulonephritis and should be considered in treatment planning. However, the inability to perform concurrent

PCR analysis is a limitation of the study.

**Keywords:** Ehrlichiosis, Hematological Parameters, Microalbuminuria,



# 1. GİRİŞ

Ehrlichiosis tropik ve iklimle yakın bölgelerde bulunan *R. sanguineus* türü keneler ile nakledilen ölümcül bir hastalıktır. Ehrlichiosis akut, subakut, kronik klinik semptomlara ile seyretmektedir (Breitschwerdt, 2001; Harrus ve diğerleri, 1995; Suto ve diğerleri, 2001). *Ehrlichia canis*, enfekte olduktan 8 ile 20 gün arasında lenfoid dokularda gelişimini sürdürür ve bağışıklık sisteminin verdiği tepkiye bağlı olarak akut, subklinik veya kronik hastalık formlarını meydana getirebilir. Akut formda, *E. canis*'in neden olduğu belirtiler arasında kan ve lenfatik sistemde peteşi, ekimoz ve kanama eğiliminin yanı sıra burun kanaması da gözlemlenebilir (Breitschwerdt, 2001; Harrus ve diğerleri, 1995; Troy ve diğerleri, 1980). Subklinik form, patojenin bulaşmasından yaklaşık 6-9 hafta sonrasında ortaya çıkar ve lökopeni, anemi ve sürekli trombositopeniye yol açsa da genellikle klinik bir belirtiyeye neden olmaz. Bağışıklık sistemi yeterince güçlü olan köpeklerde, subklinik formda patojenin ortadan kaldırılması mümkün olabilmektedir (Codner ve diğerleri, 1986; Waner ve diğerleri, 1997). Kronik form genellikle belirtisiz ilerler veya hafif semptomlarla devam eder; ancak bazı köpeklerde dalak büyümesi, interstisyel akciğer iltihabı, ön uveit, ataksi, depresyon, kilo kaybı, aşırı idrara çıkma, proteinüri, glomerülo nefrit ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Breitschwerdt, 2001).

Proteinüri, proteinin normal böbrek işleme bozulduğunda ortaya çıkmaktadır. Normalde filtratta bulunan az miktarda protein, glomerüler kapiller duvardan geçer ve proksimal tübül tarafından yeniden emilir (Harley ve diğerleri, 2012). Albumin, başlıca serum proteindir. Kediler ve köpeklerde böbrek hastalıklarının ilk göstergelerinden biri, idrar içerisinde mikroalbuminüri (MAÜ) düzeyinin yükselmesidir. MAÜ, günlük idrarda 30 ila 300 mg arasında albümin bulunması şeklinde ifade edilir (Russo ve diğerleri, 2002; Grauer, 2011).

2022 yılında yapılan bir çalışmada emekli yarış tazıları ve gösteri tazılarında vektörel kaynaklı hastalıkların oluşturduğu lenfopeni, trombositopeni ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki araştırılmış olup, çalışma sonucunda gruplar içerisinde sadece 1 tane ehrlichiosisli vaka bulundurulup hematolojik herhangi bir parametre ile mikroalbumin arasında bir ilişki saptanamamış, bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu araştırmanın amacı vektör kaynaklı hastalıklardan ehrlichiosisli doğal enfekte köpeklerde hematolojik parametreler ile MAÜ arasında, bir ilişkinin olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Ehrlichiosis

Ehrlichia patojenleri, kedilerden köpeklere, koyunlardan keçilere ve atlar ile insanlara kadar geniş bir yelpazede farklı kan hücrelerine bulaşarak hastalık yaratma kapasitesine sahip olan, vektörler tarafından taşınan ve bazı durumlarda ölümcül seyir izleyebilen zararlı mikroorganizmalardır (Donatien ve Lestoguard, 1937). Bu etmenlerin evrimi, zoonotik olanakları ve hayvan türlerine etkileri tarihsel olarak büyük bir çeşitlilik arz etmektedir. 1935'te ilk kez Canine Monositik Ehrlichiosis (KME) Dr. Ehrlich tarafından Cezayir'de bildirilmiştir. Atlarda görülen ehrlichiosis kaynağının *E. equi* olduğu Amerika'da 1969 yılında tespit edilmiştir. 1971 yılında köpeklerde Granulositik Ehrlichiosis bildirilmiştir. 1932 yılında koyunlarda kene kaynaklı ateşi tanımlanmıştır (Gordon ve diğerleri, 1932). 1950 yılında Hudson, sığırlar arasında görülen benzer bir rahatsızlığı kaydetmiştir. Bu hastalığa ilk etapta '*Cytoecetes phagocytophila*' adı verilmiş; ancak ilerleyen zamanlarda '*Ehrlichia Phocytphila*' olarak yeniden isimlendirilmiştir. Kedilerde ehrlichiosis ile ilişkili ilk klinik semptomlar Bjöersdorff ve diğerleri tarafından 1999 yılında bildirilmiştir (Paracıkoğlu, 2006). İnsanlarda ise *E. canis* kaynaklı ilk vaka, 1986 yılında kene ısırığından sonra ortaya çıkan akut ateşli bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır. 1990 yılında izole edilen ve *E. canis* ile benzerlik gösteren bir patojen, bulunduğu coğrafi bölgenin ismiyle *E. chaffeensis* olarak tanımlanmıştır (Anderson ve diğerleri, 1992). Bu keşif, farklı Ehrlichia türlerinin insanlarda da hastalık oluşturabileceğini göstermiştir (Dumler, 2005).

Günümüzde, zorunlu hücre içi yaşamaya adapte olmuş bakteriler tarafından oluşturulan ve çoğunlukla kene vektörleri aracılığıyla bulaşan hastalıklar, dünya çapında memeliler için ciddi tehditler arasında yer almaktadır. İklim değişikliği ile vektör kaynaklı hastalıkların görülme sıklığının artması, bu hastalıkların önemini daha da artırmaktadır. Ehrlichia enfeksiyonlarından klinik olarak etkilenen köpek ve kedilerin, insanlara hastalık bulaştıran türler için potansiyel rezervuar konaklar olabileceği ifade edilmektedir (Paracıkoğlu, 2006).

Ehrlichiosis, keneler vasıtasıyla geçen ve hem köpeklerde hem de insanlarda kan hücrelerinde azalmayla karakterize olan bir riketsiyoz hastalıktır (Friedman ve diğerleri,

1997). İlk defa Cezayir sınırlarında tanımlanan hastalık, sonrasında Afrika ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde de rastlanıldığı kaydedilmiştir (Rikihsa ve diğerleri, 1992). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1962 yılında, Vietnam Savaşı sırasında 160 asker köpeğin ölümünden sonra ilk kez tanımlanmıştır (Rand, 1996). Köpeklerde Ehrlichiosis vakalarının tropik ve subtropik iklimlerde daha sık görüldüğü ve küresel bir yayılışa sahip olduğu ifade edilmektedir (Breitschwerdt, 1999).

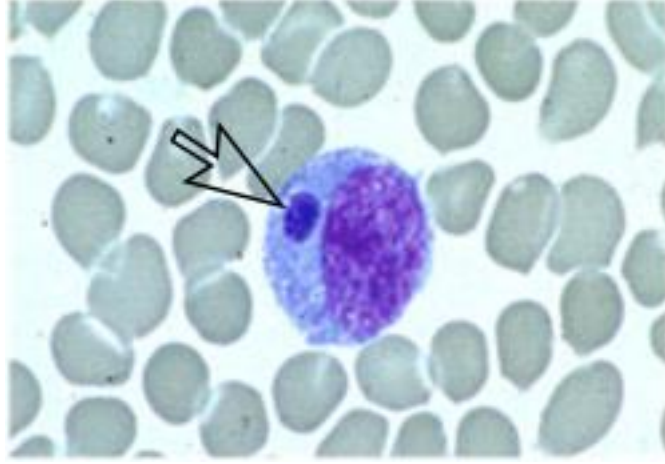
Daha önceleri riketsiyal hastalıklar sınıfında değerlendirilen ehrlichia etkenlerinin, güncel olarak ileri moleküler metotlar ve tanı teknikleriyle yeniden sınıflandırılarak bakteriler arasında yer almıştır (Melter ve diğerleri, 2007). Ehrlichia'nın tüm köpek türlerinde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açabildiği belirtilmektedir (Ristic ve Holland, 1993).

İnsanları da etkileyebilen birçok Ehrlichia türü bulunmaktadır; özellikle *E. chaffeensis* insanlarda hastalığa sebep olurken, *E. canis* ve *E. ewingii* daha çok köpeklerde sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (Maggi ve diğerleri, 2014). Köpeklerde ise *E. canis* tarafından Kanin Monositik Ehrlichiosis (KME) ve *E. ewingii*'nin neden olduğu Kanin Granulositik Ehrlichiosis hastalıkları bilinmektedir (Dagnone ve diğerleri, 2003).

Ehrlichia'nın birçok farklı türü mevcuttur ve bunlar arasında *E. equi*, *E. canis*, *E. ovina*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. sennetsu*, *E. ondiri*, *E. phagocytophilia*, *E. muris*, *E. platys*, *Ehrlichia bovis* ve tanımlanmış diğer türler yer almaktadır. Yapılan her araştırmada bu çeşitliliğin göz önünde bulundurulması gerekmekte ve yeni çalışmalarda bu geniş spektrumun dikkate alınması önerilmektedir (Skotarczak, 2003).

### **2.1.1. Etiyoloji**

Vektörler aracılığıyla bulaşan bu mikroorganizma, kan hücrelerinde bozulmaya yol açarak yüksek ateş, sistemik rahatsızlıklar ve tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilecek ciddi bir hastalığa sebep olmaktadır (Waner ve Harrus, 2000). Köpeklerde bu durum, hemorajik ateş, riketsiyoz, kene tifosu, tropikal pansitopeni ve Nairobi kanama bozukluğu gibi çeşitli isimlerle bilinir (Waner ve Harrus, 2000). Ehrlichia'nın, köpeklerde, insanlarda ve vahşi canlılarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ristic, 1993).



**Resim 1:** Bir kan frotisinde makrofaj içine yerleşmiş *Ehrlichia* etkeni (Enleberg, 2019).

*Ehrlichia*, Rickettsiales takımına ve Rickettsiaceae ailesine ait, küçük boyutlu, hücre içinde yaşayan, pleomorfik yapıda, küresel ve kokoidal formda bir bakteridir (Buhles ve diğerleri, 1974; Dumler ve diğerleri, 2001; Waner ve diğerleri, 1999). Bu mikroorganizma, monositler ve makrofajlar içinde intrasitoplazmik morula formunda tespit edilebilir. İlk evrelerinde 0,4 mikrometre büyüklüğünde basit cisimcikler olarak görülürken, sonrasında 0,5- 4 mikrometre büyüklüğünde başlangıç cisimcikleri ve nihayetinde dört – altı mikrometre büyüklüğünde inklüzyonlar şeklinde evrilirler. Mikroskopik bakıda, etkenin çeşitli boylarla mavi, açık kırmızı ve kahverengi-siyah tonlarında boyanabildiği gözlenmiştir (Evermann ve diğerleri, 2012).

*Ehrlichia*, hücre içinde zorunlu yaşayan, lipopolisakkarit içermeyen ve özellikle monosit ve makrofajları etkileyen bir bakteridir (Buhles ve diğerleri, 1974). Bu bakteri türü, dünya çapında, bilhassa tropik ve subtropikal iklimlerde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalığın etmeni olarak bilinir (Ristic, 1993).

*Ehrlichia*'nın vektörleri olan keneler, yaşam döngülerinin bir parçası olarak genellikle sıcak aylarda daha aktif hale gelirler. Bu nedenle, enfeksiyonlar çoğunlukla bahar döneminde meydana gelir ve ehrlichiosis vakaları sıcak aylarda daha sık karşılaşılır (Neer, 1995). Keneler, barınaklarda ve ev içlerinde yaşayabilme yetenekleri sayesinde yıl boyu konakçıları enfekte edebilir ve bazı durumlarda, enfekte keneler sonbaharda aldıkları etkenleri ertesi ilkbahara kadar koruyabilir ve yayabilirler. Ayrıca, enfekte konakçılar aylar hatta yıllar sonra hastalığı yayabilir (Leib ve Monroe, 1997).

*E. canis*'in neden olduğu monocytic ehrlichiosis ya da bilinen diğer adıyla tropikal köpek pansitopenisi, 1935 yılında Fas' ta ilk kez tespit edilmiş ve bu durum Donatien ve Lestguard (1935) tarafından kayıt altına alınmıştır. İlerleyen yıllarda, 1963' te ABD' de de saptanan bu durum, özellikle tropik ve subtropikal alanlarda daha yaygın bir hal almıştır (Pretorious ve diğerleri, 1998; Little, 2010). Amerika'da vaka sayıları artış gösterirken Avrupa, Afrika, Meksika ve Avustralya gibi kıtalarda da bu enfeksiyonun görüldüğü rapor edilmiştir (Skotarczak, 2003). *E. ewingii* ise, 1971' de Arkansas' ta bir köpek üzerinde yapılan inceleme sonucu granulositik ehrlichiosis'e yol açtığı ilk defa belirlenmiştir (Anderson ve diğerleri, 1992). Bu hastalıkla ilgili raporlar genellikle Amerika'dan gelmekle birlikte, Afrika ve Asya kıtalarından da vakaların varlığına dair bilgiler gelmiştir (Rar ve Golovljova, 2011).

Türkiye'de ilk klinik vaka 1997 yılında tespit edilmiş ve *E. Canis* etkeni ülkemiz köpeklerinde 2005 yılında moleküler düzeyde saptanmıştır.

### 2.1.2. Gen Tiplendirmesi

*E. canis* kahverengi köpek kenesi *R. sanguineus sensu lato (s.l)* tarafından bulaşan zorunlu hücre içi bir bakteridir. Bu bakteri, öncelikli olarak evcil köpekleri etkileyen ciddi ve bazen ölümcül bir kenelerle bulaşan riketsiyal bir hasta lık olan KMEana etkenidir (Golovljova, 2011). Akut hastalık yüksek ateş, depresyon, halsizlik, iştah kaybı, lenfadenomegali, splenomegali ve hemorajik eğilimler (genellikle dermal peteşiler, ekimozlar ve epistaksis ile kendini gösterir) ile karakterizedir. Göz hastalıkları sık görülür ve ön üveit, koroidoretinit, papilödem, retinal kanama, retinal perivasküler infiltrasyonlar ve bülöz retinal ayrılma gibi bulgular içerir (Komnenou,2007).

*E. canis* öncelikli olarak köpek hastalığıyla ilişkilendirilse de bu patojenle insan enfeksiyonları bildirilmiştir. İlk olarak Venezuela' da (Pérez, 2006) ve daha yakın zamanda Panama' da (Daza, 2018) insan enfeksiyonları rapor edilmiştir. Ayrıca, *E. canis* DNA' sı, Costa Rica' da insan kan bağışçılarının örneklerinde tespit edilmiştir (Bouza-Mora, 2018). *E. canis*' in moleküler karakterizasyonu, 16S ribozomal RNA (rRNA) ve disülfid oksidoredüktaz (dsb) gibi yüksek derecede korunmuş genler ile diğer immün reaktif protein gen dizileri, örneğin OMP-1 ailesi (p28/30) genlerini kullanarak gerçekleştirilmiştir. *E. canis*' in geniş coğrafi dağılımına rağmen, 16S rRNA gen dizileri Güney Amerika, Kuzey Amerika, Asya, Avrupa, Afrika ve Orta Doğu' daki izolatlarda %99,4 - 100 oranında benzerlik gösterir. *E.*

*canis* 16S rRNA genlerinin bu yakın benzerliği, bu organizmanın genel çeşitliliği hakkında çok az bilgi sağlar (Aguirre, 2004).

TRP36 geni, birinci sınıf bir Tandem Repeat Protein (TRP) olan TRP36' yı kodlar ve *E. canis* genetik çeşitliliği hakkında daha fazla bilgi sağlar. Amino asit tandem tekrar dizilerine veya tandem tekrar sayılarına dayanarak *E. canis* suşlarının genotipleme yapılmasında kullanılabilir (Cabezas-Cruz, 2014). *E. canis* TRP36, tandem tekrar bölgesinde bir ana antikor epitopunu içerir (Cabezas-Cruz, 2006) ve ehrlichial TRP' ler, yapışma ve içeri alma, aktin nükleasyonu ve immün kaçınma gibi işlevsel konak-patogen etkileşimleri ile ilişkilendirilen ana immün reaktif proteinlerdir (McBride, 2011). TRP36' nın tandem tekrar dizisi ve/veya sayısındaki değişiklikler, bu proteinin biyolojik fonksiyonunu değiştirebilir ve farklı hastalık sunum şekillerine neden olabilir (Ferreira, 2014).

Trp36 gen dizilerinin filogenetik analizi dört farklı *E. canis* genogrubunun ayrımını sağlamıştır: (i) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) genogrubu, Kuzey Amerika, Brezilya, Nijerya, Kamerun, İşpanya, Türkiye ve İsrail'de (Ferreira, 2014); (ii) Tayvan (TWN) genogrubu, Güney Afrika, Tayland, Türkiye ve Tayvan'da (Nambooppha, 2018; Aguiar, 2013) ; (iii) Brezilya (BR) genogrubu, Brezilya'nın orta, kuzey ve güney bölgelerinde ve yakın zamanda Türkiye'de (Aguiar, 2013; Aktas, 2019); ve (iv) Kosta Rika (CR) genogrubu, Kosta Rika'daki insan kan bağışçılarında (Bouza-Mora, 2016) yeni tespit edilmiş ve dört Peru yerleşiminden köpeklerde tanımlanmıştır (Geiger, 2018).

**Tablo 1:** Taksonomik olarak Ehrlichia türlerinin biyolojik özellikleri (Lin, 2021).

Tür (Tip Suşu)	Hastalıkları	Memeli Ev Sahibi	Kene Vektörü / Konak	Coğrafi Dağılım
<i>Ehrlichia</i> . sp. HF (HF565)	Farelerin akut ölümcül enfeksiyonu (deneysel)	Bilinmiyor	<i>Ixodes ovatus</i> , <i>I. ricinus</i> , ve <i>I. Apronophorus keneleri</i>	Japonya, Fransa, Sırbistan, Romanya ABD, Afrika,
<i>E. chaffeensis</i>	Human monocytic ehrlichiosis (HME)	Geyik, İnsan, Köpek, Çakal, Tilki	<i>Amblyomma americanum</i>	Güney Amerika, Avrupa, Japonya
<i>E. muris subsp. muris</i> (AS145)	Murin monositik ehrlichiosis (farelerin kronik sistemik enfeksiyonu)	Tarla faresi	Keneler ( <i>Haemaphysalis flava</i> veya <i>Ixodes persulcatus</i> )	Japonya, Rusya
<i>E. muris subsp. eauclairensis</i> (Wisconsin)	İnsan veya murin monositik ehrlichiosis (farelerin ölümcül enfeksiyonu)	İnsan, Fare	<i>Ixodes scapularis</i> (siyah bacaklı kene)	Wisconsin ve Minnesota, ABD
<i>E. ruminantium</i> (Welgevonden)	Heartwater	Ruminantlar (Sığır, Koyun, Keçi, Antilop)	Çeşitli <i>Amblyomma</i> kene türleri	Afrika, Karayipler
<i>E. ewingii</i>	Canine granulocytic ehrlichiosis, Human ewingii Ehrlichiosis	Geyik, Köpek, İnsan	<i>Amblyomma americanum</i>	ABD, Japonya
<i>E. minasensis</i> (UFMG-EV)	Ehrlichiosis	Sığır, Geyik, Köpek	<i>Rhipicephalus microplus</i>	Brezilya, Küresel

### 2.1.3. Epidemiyoloji

*E. canis'* in dünya çapında görülme dağılımı, doğrudan vektörün yaygınlığıyla ilişkilidir. Vakalar genellikle kenelerin yaşam döngüsüyle ilişkilidir ve ilk bahar sonu yaz başında görülmektedir (Leib ve Monrea, 1997). Bu etken, tropikal ve subtropikal bölgelerde daha geniş ve yaygın bir dağılım gösterir (Unver ve diğerleri, 2001; Waner ve diğerleri, 2001). Araştırmalardan bir kısmı, klinik bulgu göstermeyen köpeklerin endeminin görüldüğü bölgelerde yüksek antikor seviyelerine sahip olduğunu belirtmektedir (Baneth ve diğerleri, 1996).

Ülkemiz, Ehrlichia enfeksiyonu açısından tek tıp konseptine uygun bir fenotipe sahip bir ülkedir, çünkü vektörün yaşam alanlarından biridir. Ülkemizin coğrafi konumu, tropik iklimsel özelliklere sahip bir kuşakta yer alıyor olması etken için ideal bir habitat sağlamaktadır. Bununla birlikte, ülkemizde Ehrlichia enfeksiyonuyla ilgili yapılmış ve

yapılmakta olan araştırmaların halen daha yeterli düzeye ulaşmadığı prevalansa yönelik araştırmaların da yetersizlikleri dikkat çekici boyutlarda olduğu yönü ile kannat birliği bulunmaktadır.

*E. canis* enfeksiyonu nu konu alan ilk araştırma Ankarada moleküler düzeyde yapılan bir çalışma olarak literatüre girmiştir (Unver ve diğerleri, 2005). Çalışmada değerlendirilen 12 köpekten 3 köpekte hastalığın varlığı tespit edilmiştir. Bunun dışında İzmir, Adana, Bursa, Antalya, Urfa ve Balıkesir illerinin içeren araştırmalarda sırası ile hastalık düzeylerinin İzmir’ de %40,6 düzeyinde Adana’ da %65,3 gibi değerşen oranlarda seyretmektedir (Batmaz ve diğerleri, 2001).

Diğer bir çalışmada Erdeğer ve diğerleri (2002), Ankara, Aydın ve Muğla illerindeki köpeklerden toplanan kan örneklerinin %67,8’ inin *E. canis* yönünden menfi olduğunu tespit etmişlerdir. Karagenç ve diğerleri (2005) tarafından Ege Bölgesinin çeşitli yerlerinde yapılan bir çalışmada ise, çeşitli ırk ve yaşlardaki 371 köpekte Nested PCR yöntemiyle *E. canis* enfeksiyonununun 154’ ünde (%41,5) pozitif olduğu bildirilmiştir.

Bununla birlikte hastalığın ilimiz Aydın’ da %36,2 Kırıkkale’ de ise %14,75 seviyesinde olduğu bildirilmektedir (Tuna, 2013, Yağcı ve diğerleri, 2010).

**Tablo 2.** *Ehrlichia canis* enfeksiyonunun Ülkemizdeki prevalansı (Parlatır, 2019).

Görüldüğü yer	Metot	Görülme oranı %	Kaynakça
Ege Akdeniz Marmara Güneydoğu Anadolu	İmmun Flörsan Antikor Testi	20,8	Batmaz ve diğerleri (2001)
İç Anadolu Ege	İmmun Flörsan Antikor Testi	67,8	Erdeğer ve diğerleri (2003)
İç Anadolu	İmmun Flörsan Antikor Testi	14,75	Yağcı ve diğerleri (2010)
Ege	Polimerize zincir Reaksiyonu	41,5	Karagenç ve diğerleri (2005)
Ege	İmmun Flörsan Antikor Testi	36,2	Tuna (2013)



**Tablo 3.** *Ehrlichia canis* enfeksiyonunun bazı ülkelerdeki prevalansı.

Ülkeler	Örnek tipi	ETKEN	TANI YÖNTEMİ	PREVELANS %	KAYNAK
Pakistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	28 (42/151)	(Malik ve diğerleri, 2018)
Pakistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	24.5 (12/49)	(Iattta ve diğerleri, 2021)
Hindistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	8 (12/150)	(Kalaivanan ve diğerleri, 2020)
Hindistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	8.40 (70/833)	(Phuyal ve diğerleri,2017)
Hindistan	Kene	<i>E. canis</i>	PCR	30 (18/60)	(Bai ve diğerleri, 2017)
Hindistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	41.59 (89/214)	(Milanjeet ve diğerleri,2014)
Hindistan	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	0.39 (3/778)	(das Singla ve diğerleri, 2016)
Hindistan	Serum	<i>E. canis</i>	ELISA	48.33 (29/60)	(Singla ve diğerleri, 2011)
Nepal	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	19(9/48)	(Mittal ve diğerleri, 2017)
Nepal	Kan	<i>E. canis</i>	Mikroskopik muayene	27.14 (19/70)	( Díaz- Regañón ve diğerleri, 2020)
Bangladeş	Kan	<i>E. canis</i>	ELISA	2.9 (3/68)	(Talukder ve diğerleri, 2012)
Çin	Serum	<i>E. canis</i>	ELISA	1.29 (4/309)	(Luo ve diğerleri, 2021)
Çin	Kan	<i>E. canis</i>	PCR	0.0(0/162)	(Zheng ve diğerleri,2017)
Çin	Kan	<i>E. canis</i>	ELISA	2%	(Colella ve diğerleri,2020)
Çin	Kan	<i>E.canis ve E.muris</i>	PCR	28.7 (24/849)	(Yu ve diğerleri, 2016)
Japonya	Kan	<i>E. platys</i>	PCR	1.5 (1/67) 27.6 (24/87)	(Kawahara ve diğerleri, 2019)
Japonya	Kene	<i>E. platys</i>	PCR	9.4(3/32)	(Kawahara ve diğerleri, 2019)
Japonya	Serum	<i>E. muris</i>	ıfat	3.6 (18/499)	(Kubo ve diğerleri, 2015)
Güney Kore	Kan	<i>E. chaffeensis</i>	PCR	3.09 (9/291)	(Lee ve diğerleri,2017)
Güney Kore	Kan	<i>E. chaffeensis</i>	PCR	100 (2/2)	(Yu ve diğerleri, 2008)
Güney Kore	Kene	<i>E. chaffeensis</i>	PCR	4.2% (26/611)	(Bell ve diğerleri, 2012)
Çin (Tayvan)	Kan	<i>E. canis</i>	ELISA	2 (2/101)	(Yuasa ve diğerleri, 2017)

Ehrlichiosis, küresel öneme sahip bir hastalıktır, ancak subtropikal ve tropikal bölgelerde daha yaygındır. Ancak, hastalığın bazı durumlarda kronik olması nedeniyle doğru coğrafi dağılım belirlenemez. Bu durumun nedeni, klinik belirtilerin, patojenin kenelerden ilk inokülasyonundan yıllar sonra ve köpek türünün bu özel hastalığın klinik ve bilim adamları

tarafından farklılık gösteren tanı listelerine dahil edilmemiş olabileceği non-endemik ülkelere seyahat ettiği zaman ortaya çıkması olabilir (Neer, 1988). Farklı tanı yöntemlerine dayanarak, güney ve doğu Asya'daki prevalans, %0.0 (Güney Kore) ile % 86.9 (Hindistan) arasında değişmektedir (Kottadamane ve diğerleri, 2017; Troung ve diğerleri, 2021). Güney ve doğu Asya'daki çeşitli ülkelerde köpeklerle ilişkili tüm *Ehrlichia spp.* prevalans yüzdeleri Tablo 1' de sunulmaktadır.

Genel olarak, üç *Ehrlichia spp.* (*E. canis*, *E. ewingii* ve *E. chaffeensis*), köpekleri enfekte etmekle ilgili rol oynar (Inokuma ve diğerleri, 2004). Ancak Japonya'da, keneler ve *Ehrlichia spp.* arasındaki varyasyonlar daha belirgindir. Hastalık yayılmasından sorumlu en yaygın keneler türü *R. sanguineus* yerine *Haemaphysalis longicornis*'tir (Shibata ve diğerleri, 2000). Son zamanlarda *Ixodes ovatus* kenelerinde, filogenetik olarak *E. chaffeensis* ile yakın ilişki gösteren yeni bir *Ehrlichia* türü bulunmuştur (Galay ve diğerleri, 2018). Benzer şekilde, *R. sanguineus* Kore' de nadiren bulunur. Bunun yerine, Koreli köpeklerde en yaygın bulunan kene türleri *H. longicornis* ve *Haemaphysalis flava*' dır (Yu ve diğerleri, 2008). *H. longicornis*, hayvanlar ve insanlarla yakın ilişkide bulunmuş olması nedeniyle zoonotik öneme sahiptir (Bell ve diğerleri, 2012). *Amblyomma americanum*, *E. chaffeensis* enfeksiyonunda rol oynayan başlıca vektördür, ancak *H. yeni*, *testudinarius*, *I. ricinus* ve *H. flava* da rezervuar olarak izole edilmiştir (Huggins ve diğerleri, 2019; Nyindo ve diğerleri, 1980; Rani ve diğerleri, 2011).

Keşfinden bu yana, insan monositotropik ehrlichiosis (HME), hayati tehlike arz eden en yaygın kenelerle bulaşan hastalık haline gelmiştir. Hayvan rezervuarlarının ve kenelerin sayısı arttıkça ve insanlar yüksek rezervuar ve kene popülasyonlarına sahip alanlara giderek daha fazla yerleştikçe, ehrlichiosis, insan hastalıklarının başlıca nedeni olarak teşhis edilmektedir. HME' nin etkeni olan *E. chaffeensis*, hafif febril bir hastalıktan multiorgan sistem yetmezliği ile belirgin fulminan bir hastalığa kadar çeşitli klinik sunumlar sergileyebilen bir zoonoz gelişmektedir. Baş ağrısı, ateş, lökopeni, trombositopeni ve artmış karaciğer enzimleri, HME klinik belirtileri arasındadır. Hastaların çoğu, genellikle kene ısırığından ortalama 9 gün sonra belirtiler ortaya çıktığında, hastalığın ilk 4 gününde tıbbi yardıma ihtiyaç duyar. HME raporlarının çoğu nörolojik belirtileri içermektedir (Harrus ve diğerleri, 1997).

*Ehrlichial* enfeksiyonlar, kene aracılı patojenlerdir ve keneler birçok hastalık etkenini barındırma ve aktarma yeteneğine sahiptir. *Ehrlichia* ile enfekte olan hayvanlarda sıklıkla sekonder enfeksiyonlar da görülür. Bu nedenle, gözlemlenen klinik semptomlara ek olarak,

sekonder enfeksiyona yol açan patojene özgü klinik semptomlar da dikkate alınmalıdır (Evermann ve diğerleri, 2012).

#### 2.1.4. Patogenez

Ehrlichia türleri, ixodid kenelerin kan emme işlemi sırasında bulaşan patojenlerdir. Etkenlerin larva veya nimf evrelerindeki keneler aracılığıyla transstadial (evreler arası) yolla aktarıldığı düşünülürken, transovarial (dışiden yumurtaya) geçişin tam olarak kanıtlanmış olmadığı bilinir (Nicholson ve diğerleri, 2010). Bu patojenler, vektörlerin lizozomal füzyon ve lizozom aktivitesinin olmamasından faydalanarak uzun süreler boyunca enfektif kalabilirler. *E. canis*' in intrastadial bulaşının yanı sıra erkek keneler aracılığıyla da konaklar arası geçiş yaptığı rapor edilmiştir (Bremer ve diğerleri, 2005; Little, 2007). Organ nakilleri sırasında da Ehrlichia' nın bulaştığı gözlemlenmiştir (Starkey, 2014).

Ehrlichia enfeksiyonunun kene ısırığı sonrası hemen gerçekleşmediği, aktif bulaşımın genellikle 4 ila 24 saatlik bir süreç gerektirdiği belirtilir (Nicholson ve diğerleri, 2010). Bazı araştırmalara göre, Rhipicephalus türü kenelerin 3 ila 6 saat içinde enfeksiyonu bulaştırdığı bildirilmiştir (Fourie ve diğerleri, 2013). Kene ısırığından sonra, Ehrlichia türlerinin aktif olarak bulaşabilmesi için tükürük bezlerinde bulunması gerekir (Smith ve diğerleri, 1976). Ayrıca, Ehrlichia türlerinin farklı vektörleri olduğu ve *Rhipicephalus sanguineus*'un fenotipik benzerlik gösteren türlerinin tümünün *E. canis*'e vektörlük yapmadığı son çalışmalarca ortaya konulmuştur (Cicuttin ve diğerleri, 2015; Dantas-Torres, 2013).

Kanin Monositik Ehrlichiosis enfeksiyonunun inkübasyon periyodu 8 ila 20 gün arasındadır (Nicholson ve diğerleri, 2010). Vektör konağa tutunduktan sonra, nakil hemen gerçekleşmez. Optimal koşullar altında, genellikle vektörün tükürük bezlerinde barınan Ehrlichia, konak canlıının kan dolaşımına girer. Bundan sonra lenfatik sisteme ve ardından makrofajlara göç eder. Makrofajlar veya diğer enfekte olmuş hücreler içinde, konak savunma sisteminin oluşturduğu membran kaplı vakuoller içinde korunur. Ehrlichia, konakçının endoplazmik retikulumunda yer alan ankyrin genleri ile etkileşime geçerek, bağışıklık sisteminin lizozomal enzimlerinden ve oksijen türevli radikallerden korunmayı başaran bir adaptasyon stratejisi geliştirir ve özgül protein-protein etkileşimleri sağlar (Evermann ve diğerleri, 2012). Ankyrin proteinleri, hücre döngüsü regülatörlerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin süresini etkileyebilir. Ehrlichia'nın hücre içinde geçirdiği ikili bölünme aşamasının ardından oluşan 'morula' adlı yapı, olgunlaşma evresinin sonunda

hücreyi yırtarak yeni hücrelere ve dokulara yayılmaya başlar (Harrus ve diğerleri, 2016). Genellikle dalak ve karaciğer gibi organlarda ikili bölünme meydana gelir. Enfekte makrofajlar, diğer organ sistemlerine yayılarak akut, subklinik veya kronik fazlara yol açarlar, inkübasyon periyodunu takiben bu farklı evreler şekillenir.

Ehrlichia enfeksiyonunun akut fazı bir ila dört hafta arası sürebilir ve uygun tedavi ile hastalık iyileşebilir. Ancak tedavi uygulanmazsa veya tedavi yetersiz kalırsa, hastalık subklinik faza geçebilir. Bu dönemde, patojenler aylarca hatta yıllarca konakta kalabilir. Ehrlichia mikroorganizmaları, konakçının gen transkripsiyonunu değiştirerek, sinyal yollarını manipüle ederek ve antimikrobiyal tepkileri azaltarak bağışıklık sistemini atlatmayı başarır (Evermann ve diğerleri, 2012). Bu taktikler, Ehrlichia'nın çeşitli türlerinde gözlemlenmiştir (Codner ve diğerleri, 1992). Apoptozisin inhibe edilmesi, lizozomların füzyonunun ve trafiğinin bloke edilmesi, reaktif oksijen türlerinin etkisizleştirilmesi ve bakteriyel ölüm süreçlerinde reaktif oksijen üretiminin azaltılması gibi diğer savunma mekanizmaları da mevcuttur. Dış membran protein genlerinin rekombinasyonu yoluyla antijenik değişiklik, monositler ve makrofajlar içindeki temel doku uyumu kompleksinin sınıf III moleküllerinin düzenlenmesinin azaltılması gibi stratejilerle antijen sunumu bloke edilebilir. Bu mekanizmaların yardımıyla, Ehrlichia türleri subklinik fazda varlıklarını sürdürebilirler (Harrus ve diğerleri, 2016).

Ehrlichia enfeksiyonuyla bulaşmış hayvanların bazıları spontan olarak iyileşebilirken, diğerleri kronik forma geçebilir. Kronik forma geçmeyen hayvanların sayısını etkileyen faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Kronik formda olan hastaların prognozu genellikle kötüdür (Mavromatis ve diğerleri, 2006).

Ehrlichia enfeksiyonlarında bağışıklık sisteminin reaksiyonları, hastalığın gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir. Pozitif Coombs testi ve otoaglutinasyonun varlığı, enfekte organizmalarda, eritrosit membranlarına yapışan antikor ve kompleman proteinlerinin üretiminin düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Antikorların trombositlerin yüzeyine bağlanmasıyla meydana gelen zarar, trombosit sayısının azalmasını tetikleyen faktörlerden biri olarak kabul edilir (Skyes, 2017). Bu süreç, hem kısa ömürlü trombositlerin oluşmasına hem de trombositopatinin gelişimine katkıda bulunabilir. Ehrlichia'nın neden olduğu enfeksiyonun, trombosit yıkımını tetiklemesi ve dalakta sekestrasyonun oluşmasına yol açması, aynı zamanda trombosit üretiminde azalmaya neden olabilir. Köpeklerin serum örneklerinde yapılan analizler, immun kompleksin hastalık oluşumundaki rolünü ve klinik belirtilerin gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (Lappin, 2014).

### 2.1.5.Klinik Bulguları

Köpeklerde Ehrlichia enfeksiyonu meydana getiren türler arasında çeşitli bulgular görülebilir. *E. canis*, KME olarak adlandırılan bir hastalığa neden olur. *E. ewingii* ise Kanine Granülositik Ehrlichiosis (KGE) olarak bilinen bir enfeksiyon etkenidir. Bunun yanı sıra, *E. chaffeensis* HME patojeni olarak kabul edilirken, köpeklerde de hastalığa yol açtığı bildirilmiştir. *E. chaffeensis*' le deneysel enfekte edilen köpeklerin, süreklilik gösteren yüksek ateş, hafif seyreden anemi ve azalmış trombosit sayısı gibi semptomlar gösterdiği görülmüştür. Buna karşılık, enfeksiyonun belirti göstermeden subklinik olarak ilerlediği vakalar da belgelenmiştir (Nair ve diğerleri, 2014; Zhang ve diğerleri, 2003). Doğal şartlarda enfekte olan köpeklerde, lenf nodlarında anormallikler ve burun kanaması gibi semptomlar görülmüştür (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998). Enfeksiyondan aylar sonra bile köpeklerin yüksek antikor seviyeleri ve pozitif PCR test sonuçlarına sahip olabildiği, böylece taşıyıcı konumlarını koruyabildikleri kaydedilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2003). Ehrlichia'nın diğer türleri olan *E. muris* ve *E. ruminantium*' un köpeklerde herhangi bir klinik belirtiyeye yol açmadığına dair bulgular mevcuttur (Hegarty ve diğerleri, 2012). Köpeklerde Ehrlichiosis, geniş bir klinik spektrum gösterir; bazı enfekte köpeklerde hiçbir belirti görülmezken, diğerlerinde ciddi semptomlar veya ölüm meydana gelebilir. Bu klinik çeşitlilik, enfekte olan köpeğin bağışıklık sisteminin tepkisine, enfeksiyon dozuna, ek enfeksiyonlara ve genetik yatkınlığa bağlı olarak farklılık gösterebilir (Little, 2010).

*Ehrlichia canis*, köpeklerde en sık görülen Ehrlichia türüdür ve genellikle akut, subklinik veya kronik bir ateşli hastalık şeklinde ortaya çıkar (Little, 2017).

*E. canis* ' in neden olduğu hastalığın klinik belirtileri geniş bir yelpazede bulunur. Bu belirtiler, enfekte köpeğin immün yanıtı, genetik yatkınlığı, eşlik eden diğer hastalıklar ve enfeksiyonun süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir (Waner ve Harrus, 2000). *E. canis* enfeksiyonu herhangi bir yaşta ve cinsiyette köpeklerde görülebilir ve herhangi bir ırka özgü bir ilişkisi bulunmamaktadır (Batmaz ve diğerleri, 2001).

Hastalık klinik bakımdan akut, subklinik ve kronik dönemler içerisinde sınıflandırılmaktadır. Akut faz, enfekte kene ile temasın ardından sekiz-yirmi gün içinde başlamakta ve iki-dört haftaya kadar devam edebilmektedir. Bu dönemde izlenen klinik bulgular genellikle orta şiddetli, non-spesifik ve hayati tehlike arz edebilir (Little, 2017).

Organizmada vaskülitise bağlı olarak klinik semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir (Brandao ve diğerleri, 2006).

Akut fazda, enfekte köpeklerde depresyon, kilo kaybı, iştah kaybı, ateş, nadiren epistaksis (burun kanaması), letarji, halsizlik, solunum sıkıntısı, göz-burun akıntısı, lenf bezlerinde büyüme, dalak büyümesi, kanama temayülündeki artışlar, ekstremitelerde ve skrotumda ödem, deri ve mukozalarda lekeler ve morarmalar gibi belirtiler görülebilir (Castro ve diğerleri, 2004). Epistaksis, KME vakalarında sıkça bildirilen bir semptomdur (Boyce ve diğerleri, 2018; Mylonakis ve diğerleri, 2019). Fizik muayenede, %20 - %25 oranında lenf bezlerinde büyüme ve dalak büyümesi saptanabilir (Evermann ve diğerleri, 2012). Merkezi sinir sistemi bulguları arasında aşırı duyarlılık ve tikler gibi kraniyal sinir hasarı belirtileri bildirilmektedir (Codner ve diğerleri, 1985; Neer, 1995). Göz bulguları genellikle baskın değildir, ancak renk değişiklikleri, hifema (ön kamara içinde kanama), anterior üveit, korneal opasiteler, retina damarlarındaki değişiklikler ve odaklanmış korioretinal lezyonlar gibi belirtiler bildirilmiştir (Evermann ve diğerleri, 2012).

Diğer klinik belirtiler arasında serözden purulent okülönazal akıntı, ataksi (koordinasyon bozukluğu), topallık, solunum sıkıntısı ve kusma bulunabilir. Birçok vakada semptomlar, tedavi yapılmadan kaybolabilir ve subklinik faza girilebilir (Waner ve diğerleri, 1997).

Ehrlichia enfeksiyonunun alınmasından sonra, genellikle 6-9 hafta sonra subklinik dönem ortaya çıkar. Bu dönem 40-120 gün sürebilir ve bazen 5 yıla kadar uzayabilir. Bu süre zarfında, enfekte köpeklerde iştah azalması ve intermitent bir ateş gibi semptomlar ortadan kaybolmaya başlayabilir. Enfeksiyonun akabindeki yedi ile yirmi bir gün arasında, kandaki antikor düzeyinin belirgin şekilde arttığı tespit edilebilir ve subklinik dönemde de antikor düzeyi tespit edilebilir (Rand, 1996). Subklinik aşamada, immün cevap şekillenen köpeklerde, etkenin eliminasyonu mümkün olabilir (Waner ve diğerleri, 1997).

Eğer ehrlichia enfeksiyonunun tanısı konulmaz ve tedavi protokolleri uygulanmazsa, hastalık kronik bir döneme ilerleyebilir ve yıllarca sürebilir. Ayrıca, akut veya subklinik aşamalarda olan ve sağaltımı geciken durumlarda da kronik bir aşamaya geçiş olabilir (Breitschwerdt, 1995).

Ehrlichia enfeksiyonunun klinik safhası, ırk, yaş, bağışıklık sistemi durumu ve maruz kalınan diğer faktörler gibi değişkenlere bağlı olarak daha şiddetli bir klinik tabloya dönüşebilir (Breitschwerdt, 1999).

Ehrlichia enfeksiyonunun her aşamasında kemik iliğinin etkilenmesi sonucunda çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları gözlemlenir. Kronik fazda en sık rastlanan klinik belirtiler arasında depresyon, güçsüzlük, iştahsızlık, solgun mukozalar, devamlı kilo kaybı, ateş ve özellikle arka ekstremiteler ile skrotumda ödem bulunur. Trombosit düşüklüğüne bağlı olarak deri ve mukozalarda kanamalar ve burun kanaması (epistaksis) sıkça rastlanan durumlardır (Huxsoll ve diğerleri, 1970; Smith ve diğerleri, 1975). Kronik KME ile bağlantılı olarak üreme ile ilgili problemler, devam eden östrus kanamaları, yeni doğan ölümleri ve düşükler meydana gelebilir (Breitschwerdt, 1999; Friedman ve diğerleri, 1997). Kronik safhada protozoal enfeksiyonlar, ikincil bakteriyel enfeksiyonlar, interstisyel pnömoni, böbrek yetmezliği, polimiyozit ve artrit gibi durumlar ortaya çıkabilir (Breitschwerdt, 1999; Rand, 1996). Sürekli antijenik uyarı sonucu glomerüllerde membranoproliferatif glomerülonefrit ve immün kompleks birikintileri oluşabilir (Breitschwerdt, 1995; Troy ve diğerleri, 1980). *E. canis* ile doğal olarak enfekte olan köpekler üzerine yapılan bir araştırmada, 18 köpeğin 12'sinde proteinüri ve membranöz glomerülonefrit tespit edilmiştir (Troy ve diğerleri, 1980). Nörolojik semptomlar arasında kranial sinir bozuklukları, meningoensefalit, ataksi, paraparezi veya tetraparezi ve nöbetler sayılabilir ve bu durumlar beyin zarlarındaki yaygın plazma hücresi infiltrasyonu ve perivasküler kanamalarla ilişkilendirilir. Ehrlichia enfeksiyonlarından kaynaklanan ölümler genellikle hemoraji veya ikincil enfeksiyonlar sonucu meydana gelir (Breitschwerdt, 1999; Hibler ve diğerleri, 1986; Rikihisa ve diğerleri, 1992)

*E. ewingii*, *E. chaffeensis* kaynaklı vakalarda genellikle orta şiddette klinik yansımalar gözlenir ya da hastalık daha çok subklinik seyrederek (Little, 2010). *E. ewingii* enfeksiyonlarında ateş ve nötrofilik poliartrit gelişebilir.

### **2.1.6. Laboratuvar Bulguları**

Ehrlichiosiste, özellikle KME olgularında, trombositopeni yaygın hematolojik bulgudur. Aynı zamanda, ortalama trombosit hacminde belirgin bir artış da görülür ve bu genellikle aktif trombopoiezinin bir işareti olarak kabul edilir (Castro ve diğerleri, 2004; Dagnone ve diğerleri, 2003; Waner ve Harrus, 2000).

Ehrlichia enfeksiyonunun akut döneminde genellikle ağır trombositopeni, hafiften orta dereceye anemi (çoğunlukla normositik, normokromik, regenerasyon göstermeyen) ve hafif lökopeni belirtileri görülür (Castro ve diğerleri, 2004; Dagnone ve diğerleri, 2003; Kuehn ve

Gaunt, 1985). Trombositopeni, akut dönemin özgün bir özelliği olarak kabul edilir ve bu dönemde megatrombositlerin varlığı eşlik edebilir (Evermann ve diğerleri, 2012). Enfeksiyonun başlamasından sonra 10-20 gün içinde trombositopeni gelişebilir ve büyük, regeneratif trombositlerin sayısında bir artış görülebilir. Enfeksiyondan sonraki ilk 3-4 haftalık dönemde lökopeni meydana gelebilir ve ardından monositoz ve lökositozis görülebilir.

Tedavi uygulanmamış, tamamen iyileşmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş hastalar, akut evreyi takiben subklinikte geçiş yaparlar. Bu dönemde, önemli bir laboratuvar bulgusu olarak trombosit sayısındaki azalma (trombositopeni) gözlemlenir ve ortalama trombosit hacminde düzensizlikler meydana gelebilir. Deneysel çalışmalar, birden fazla enfeksiyonun eş zamanlı bulunduğu hayvanlarda, tek enfeksiyon taşıyanlara kıyasla daha az trombosit sayısına işaret etmiştir (Evermann ve diğerleri, 2012). Aynı çalışmada toplam nötrofil sayısının azaldığı, ayrıca hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde düşüşlerin olduğu tespit edilmiştir. Subklinikte kendine has özelliği olarak hafif trombositopeni mümkündür, ancak eritrosit parametreleri büyük ölçüde etkilenmez ve nötrofil sayısında azalma gözlemlenebilir (Kuehn ve Gaunt, 1985).

Kronik evrede, tüm kemik iliği hücrelerinde bozulma ve buna bağlı pansitopeni görülür. KME'nin kronik döneminde şiddetli trombositopeni, lökopeni ve anemi sık rastlanan hematolojik değişikliklerdir (Breitschwerdt, 2000). Kronik evredeki prognoz genellikle kötüdür ve uygulanan tedaviler çoğu zaman başarısız kalır (Mylonakis ve diğerleri, 2019). Kronik enfeksiyonlarda kemik iliğindeki hemosiderin tortularının azaldığı, bu da kemik iliği supresyonu veya demir eksikliği anemisi kaynaklı olabileceği ifade edilmektedir (Cohn, 2003). Monositoz ve lenfositoz görülebilir ve eozinopeni ve lenfopeni endojen ve ekzojen kortikosteroidlere bağlı olarak meydana gelebilir. Ehrlichia ile enfekte olan köpeklerde gözlemlenen laboratuvar bulgularının bir özeti Tablo 5' te bulunabilir.



**Tablo 5.** Ehrlichiosisli köpeklerde görülebilen laboratuvar bulguları (Evarmann 2012; Sainz ve ark, 2015).

<b>Etken</b>	<b>Laboratuvar Bulguları</b>
<i>E. canis</i> KME	(Kronik form, % 15-20 klinik hasta) <ul style="list-style-type: none"><li>• Granular lenfositosis (nadir)</li><li>• Hiper gama globulinemi</li><li>• Hiper globulinemi</li><li>• Hiper proteinemi</li><li>• Hipo albumemi</li><li>• Lenfopeni</li><li>• Mononükleer ya da nötrofilik pleositozis</li><li>• Monositozis</li><li>• Nötrofili</li><li>• Nötropeni</li><li>• Orta derece artan karaciğer enzimleri (ALT, ALP)</li><li>• Orta şiddette normositik, normokromik non-rejeneratif anemi</li><li>• Pansitopeni: medullar hipoplazi ya da aplazi</li><li>• Proteinüri</li><li>• Renal azotemi</li><li>• Trombositopati</li><li>• Trombositopeni</li></ul>
<i>E. ewingii</i> CGE	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemi</li><li>• Poliartritis (Nötrofilik)</li><li>• Trombositopeni</li></ul>

Köpeklerde KME hastalığında sıkça rastlanan temel biyokimyasal anormallikler; yüksek globulin seviyeleri, düşük albümin ve yüksek gammaglobulin seviyeleridir. Hastalığın ilerleyişinde serum globulin düzeyindeki artış dikkat çekicidir ve enfeksiyonun ilk 1-3 haftasında bu yükseliş yaygındır (Waner ve Harrus, 2000). Pansitopeni gösteren köpeklerde genel serum protein ve özellikle gammaglobulin düzeyleri daha düşük bulunmuştur, bu da *E. canis* enfeksiyonunun köpekleri ikincil enfeksiyonlara daha hassas hale getirebileceğini gösterir (Waner ve Harrus, 2000).

Akut evrede KME'li köpeklerde alanin aminotransferaz (ALT) ve serum alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinde geçici artışlar görülebilmektedir (Breitschwerdt, 2000; Yabsley ve diğerleri, 2004). Ayrıca, *E. canis* ile deneysel enfekte edilen köpeklerde geçici proteinüri oluşabilmektedir. Bu dönemde, glomerüldeki immün kompleks birikimi, minimal glomerüler bozukluklar ve membranoproliferatif glomerulonefrit gibi böbrek hasarları kalıcı olabilir (Codner ve Farri-Smith, 1986; Codner ve diğerleri, 1992; Codner ve Maslin, 1992; Iqbal ve

Rikihisa, 1994). Kronik evrede glomerüldeki immün kompleks birikimi ve membranoproliferatif glomerulonefrit ilerleyebilir (Breitschwerdt, 1995), bu durum süregelen antijenik uyarının bir sonucudur. Ehrlichiosisli köpeklerin yarısında proteinüri görülebilir ve deneysel enfeksiyonlarda etken enjeksiyonundan 2.5 ila 3.5 hafta sonra albümin başta olmak üzere idrarda protein kaybı gözlemlenmiştir (Evermann ve diğerleri, 2013). Bu süre zarfında idrarda protein/kreatinin oranının 4.5 ila 23.2 arasında değiştiği ve serum albümin seviyesinde belirgin bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki klinik belirtilerin artan protein konsantrasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Pre-renal azotemi ya da renal olmayan nedenlerle ortaya çıkabilecek azotemi, ehrlichiosisli köpeklerdeki glomerulonefrit ve renal interstisyel plazmositozis sonucu oluşan primer böbrek azotemisinden kaynaklanabilir (Evermann ve diğerleri, 2013).

Diğer klinikopatolojik bulgular arasında uzun süren kanama zamanı, radyografilerde görülen lineer pulmoner intersitisyel opasiteler, peribronşiyal alandan intersitisyel alana infiltrasyon sonucu oluşan opasiteler, hematuri ve proteinüri sayılabilir (Harrus ve diğerleri, 2016). Ehrlichiosisli köpeklerin prognozu, belirli göstergelerin varlığına bağlı olarak değerlendirilebilir. Ağır lökopeni, ciddi anemi, hipokalemi ve uzatılmış aPTT zamanı, %100 ölüm riski ile ilişkilendirilen göstergelerdir (Sainz ve diğerleri, 2015). Öte yandan, yüksek total lökosit sayısı, yüksek trombosit sayısı, yüksek hematokrit yüzdesi, kısa aPTT süresi ve yüksek potasyum düzeyleri, iyi bir prognoz göstergesi olarak kabul edilir (Sainz ve diğerleri, 2015).

### **2.1.7. Tanı**

Ehrlichial organizmaların periferik kan yaymalarında morula formunda tespiti oldukça nadirdir ve genellikle vakaların yalnızca %4-6' sında görülür. Bu organizmaların varlığı daha yüksek duyarlılıkla buffy coat smear yoluyla saptanabilir. Ehrlichiosisin akut evresinde, *E. canis* morulaları mononükleer lökositlerde bulunarak kesin tanı koydurucu olabilir. Buffy coat, dalak, serebrospinal sıvı ve kemik iliği örneklerinde bu morulaların varlığı aranır. Morula bulgusu genellikle erken evre tanılarında yararlı olmasına rağmen, kronik ve subklinik aşamalarda tespiti zordur ve farklı ehrlichia türleri arasında ayırt edici olmayabilir. Morula tespiti için uzman bir sitolog tarafından lenf nodlarından alınan sıvı örneklerin mikroskop altında incelenmesi gerekebilir, ancak bu süreç emek yoğunudur ve belirgin bir tanı hassasiyeti sağlamayabilir. Dolayısıyla, sitoloji genellikle miyelosupresif olmayan köpek

ehrlichiosis'ini ayırt etmede ve karmaşık enfeksiyonları belirlemede yardımcı olmak için kullanılır, ancak kronik ve subklinik aşamalarda duyarlılığı düşüktür ve morula ile diğer doku yapıları arasındaki farkı belirlemek için yüksek uzmanlık gerektirir (; Bai ve diğerleri, 2017; Otranto ve diğerleri, 2014; Tabar ve diğerleri, 2009; Waner ve diğerleri 2001)

PCR, birkaç nedenle bu köpek bulaşıcı hastalıklarını tanımak için çok değerlidir. İlk olarak, yüksek hassasiyetle çok az miktarda DNA' yı tespit edebilir. İkinci olarak, geçmiş enfeksiyonları göstermek yerine aktif devam eden hastalık hakkında güçlü ve net kanıtlar sağlar. Seroloji ile teşhis edilemeyen erken enfeksiyonlar kolayca PCR ile analiz edilebilir. Bununla birlikte, IFAT, Ehrlichia teşhisi için OIE tarafından altın standart test olarak kabul edilmektedir (Breitschwerdt ve diğerleri, 1998).

Ehrlichiosis tanısında kullanılan serolojik testler arasında en sık kullanılanlar, enfeksiyondan sonra 7. gün itibarıyla IgM ve 14-15 gün sonra IgG antikorlarını tespit etmek için kullanılan enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) testi ve immunofloresan antikor testidir (Okewole ve Adejinmi, 2009). Anti-*E. canis* IgG antikorları, IFA testiyle tespit edilerek *E. canis*' e maruz kalmanın güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir. IgM antikorlarının hastalık seyrinde tutarsız olarak gelişmesi nedeniyle IgM, maruz kalma göstergesi olarak güvenilir değildir. Tanıda kullanılan diğer serolojik testler arasında yüksek özgüllüğe sahip olan hızlı test kitleri olan SNAP 4Dx (<sup>®</sup>IDEXX, Amerika Birleşik Devletleri) ve Immunocomb testleri de bulunmaktadır (Harrus ve diğerleri, 2002).

*E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis* ve *E. ruminantium* antikorları arasındaki çapraz reaksiyonları belirlemek için IFA yönteminin ayırıcı bir test olmadığı bildirilmiştir (Cardenas ve diğerleri, 2007).

Hastalığın tanısında Western immüno blot testi kullanılan daha spesifik bir serolojik testtir. Bu test, enfekte edici etkenin immünojenik protein profilini belirleyerek "parmak izleri" şeklinde sonuçlar verir ve enfeksiyonu karakterize etmede yardımcı olur. Ayrıca, ehrlichiosis, anaplasmosis ve neorickettsiosis gibi farklı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi ve çapraz reaksiyonları ayırt etmede serolojik olarak Western immüno blot önemli bir role sahiptir. Bu test, daha spesifik ve ayrıntılı bilgi sağlamak için diğer serolojik testlerle birlikte kullanılabilir ve farklı organizmalara karşı oluşan antikorların profilini belirleyebilir (O'Connor ve diğerleri, 2006).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve sekanslama, *E. canis*' in DNA'sının tespiti ve karakterizasyonunda önemli yöntemlerdir. PCR, hedef DNA' nın büyütülerek çoğaltılmasını sağlayan bir tekniktir. *E. canis* DNA' sının algılanması için farklı hedef genlere dayalı çeşitli testler geliştirilmiştir, örneğin 16S rRNA, p28, p30, dsb, VirB9 gibi genler kullanılabilir.

Ancak, en sık kullanılan PCR testleri 16S rRNA ve p30 genlerine dayalı olanlardır (González ve diğerleri, 2016).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu testleri, yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Bu durum, düşük tavlama sıcaklıklarında, kirleticilerin bulunduğu durumlarda veya spesifik olmayan büyüme durumlarında ortaya çıkabilir. PCR sonucunun negatif olması, hastalığa ait herhangi bir hedef DNA' sının tespit edilmediğini gösterir, ancak bu, numunede hastalığa ait DNA' nın olmadığını kanıtlamaz (González ve diğerleri, 2016).

*E. canis'* in DNA' sının tespit edilmesi genellikle enfeksiyondan 4-10 gün sonra yapılabilir. P30 tabanlı PCR testleri, 16S rRNA'ya dayalı PCR analizlerine göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. *E. canis'* in p30 geni çoklu kopyalara sahip olduğundan, p30 hedeflendiğinde tespit şansı artmaktadır. Ayrıca, dalak örneklerinde yapılan PCR testlerinin kan ve kemik iliği örneklerine göre daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (González ve diğerleri, 2016).

## 2.2. Mikroalbuminüri

Proteinüri, idrarda protein varlığı olarak tanımlanır. Normal olarak, dolaşımdaki serum proteinleri, büyüklük ve/veya yük nedeniyle glomerül tarafından bloke edilir. Sağlıklı bir glomerulustan geçen herhangi bir küçük protein, renal tübüller tarafından yeniden emilir veya renal tübüler epitel hücreleri tarafından parçalanır. Kalıcı proteinüri, alt idrar yolu hastalığı veya üreme yolu hastalığının olmadığı durumlarda, genellikle böbrek hasarı veya işlev bozukluğunun bir göstergesidir. Daha az yaygın olarak kalıcı proteinüri, dolaşımdaki düşük moleküler ağırlıklı protein seviyelerinin artmasından kaynaklanabilir (Harley ve diğerleri, 2012).

İdrarda kalıcı ve artmış protein seviyeleri anormal bir durumu gösterir. Nitekim plazma proteinlerinin böbrek kaybı hipoalbuminemiye neden olabilir (Bernard DB, 1988; Litmann, 2011). Son on yılda yapılan çalışmalarda, proteinürinin hem azotemik hem de azotemik olmayan kedi ve köpeklerde yaşam süresinin azalmasıyla yüksek oranda ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Litmann, 2011; Wehner ve diğerleri, 2008)

İnsanlarda proteinürinin şiddeti, kronik böbrek hastalığının ilerleme hızı ile ilişkilidir ve kalp hastalığı ve diyabetik nefropatisi olan bireylerde prognostik bir göstergedir (Peterson ve diğerleri, 1995; Gransevoort ve diğerleri, 1995). Proteinüriyi azaltmak, insanlarda ve köpeklerde yaşam süresini uzatabilir (Litmann, 2011). Mevcut araştırmalar, proteinüri ve

böbrek hastalığı arasındaki ilişkinin deşifre edilmesine ve proteinürinin yalnızca hastalık için bir belirteç olarak mı yoksa böbrek hastalığının ilerlemesinde katkıda bulunan bir faktör olarak mı hizmet edip etmediğine odaklanmaktadır (Litmann, 2011).

İnsanlarda proteinüri tanısının konabilmesi için idrarda bulunan albümin miktarının 0.01 g/L değerinin üzerinde olması gerekir. Kedilerde proteinüri, tanısının kriterleri Uluslararası Renal İlgil Derneği (IRIS) tarafından belirlenmiştir. İdrar Protein / kreatinin oranını (UP / C) referans almış olup bu oranın; 0,2 'den küçük olması durumunda proteinürik olmayan, 0,2-0,4 arasında olması durumunda sınırda proteinürik, 0,4-16 arasında ve üstünde olması durumunda ise proteinürik olarak tanımlanmıştır. Köpeklerde ise anlamlı veya sınırda proteinürik UP / C değerleri 0,2-0,5 değerleri arasında tanımlanır. Azotemik köpeklerde UP / C > 1 olması, artan üremik kriz ve ölüm riski ile ilişkilidir ( Lees ve diğerleri, 2005; Jacob ve diğerleri, 2005).

### **2.2.1. Proteinürinin Patofizyolojisi**

Proteinüri, proteinin normal böbrek işlemesi bozulduğunda veya bunaldığında ortaya çıkar. Normalde süzüntüde bulunan az miktarda protein, glomerüler kapiller duvardan geçer ve proksimal tübül tarafından yeniden emilir. Glomerüler kapiller duvar olan anatomik bariyer, proteinüriyi önleyen birincil mekanizma olarak hizmet eder. Bu nedenle, glomerüler geçirgenlikteki değişiklikler, en önemli ve en yüksek idrar protein konsantrasyonları ile sonuçlanır (Harley ve diğerleri, 2012).

Glomerüler membran veya glomerüler filtrasyon bariyeri 3 katmana sahiptir: pencereci endotel, glomerüler bazal membran ve podositler. Podosit tabakası, birbirine geçen ayak süreçleri arasında bir yarık diyaframa sahiptir ve proteinüriye karşı korumada belki de en önemli tabaka bu tabakadır. Podosit tabakası içindeki hem boyut hem de yük seçiciliği, albüminden (69 000 Da) daha büyük veya yarık diyaframdan geçen negatif yüklü çok az sayıda protein ile aşırı protein filtrasyonunu önler (Litmann, 2011; Tryggvason ve diğerleri, 2006).

Filtrasyon bariyerinden geçen proteinlerin büyük çoğunluğu endositoz ile proksimal tübülden alınır ve ardından lizozomal degradasyona tabi tutulur. Bu reseptör aracılı bir süreç olduğundan, tübüllerin maksimum kapasitede çalıştığı bir doyma noktası vardır. Tüm reseptörler bağlandığında, süzüntüde kalan proteinler idrara geçer (Brown ve diğerleri, 1995).

Hemodinamik faktörler proteinüriyi etkiler. Afferent ve efferent renal arteriyoller, anjiyotensin II, lokal prostaglandinler, endotelin ve diğer vazoaaktif araçılara yanıt olarak daralır veya genişler. Glomerüler hipertansiyon, efferent arteriolar tonusa göre afferent arteriolar tonusun azalması nedeniyle glomerüler kapiller basınç yükseldiğinde ortaya çıkar. Glomerüler hipertansiyon, artan tek nefron glomerüler filtrasyon hızı (GFR) nedeniyle proteinüriye neden olur ve filtrasyon bariyeri içindeki gözeneklerin yarıçaplarını genişletir ve böylece proteinlerin ultrafiltrasyonu meydana gelir (Brown ve diğerleri, 1995).

### **2.2.2. Proteinüri Sınıflandırması**

Geleneksel olarak, proteinüri 3 kategoride sınıflandırılmıştır: Böbrek öncesi, böbrek ve böbrek sonrası. Renal proteinüriyi daha fazla sınıflandırmanın yolları, patolojik proteinüriye karşı fizyolojik veya fonksiyonel proteinüriyi içerir. Patolojik proteinüri ayrıca üriner ve üriner olmayan nedenlere bölünebilir.

Prerenal proteinüri, proksimal tübülün (aşırı yük proteinüri) yeniden emilim kapasitesini aşan aşırı miktarda filtrelenmiş düşük moleküler ağırlıklı protein yükünün neden olduğu düşük seviyeli bir proteinürüdür. Bunun örnekleri, idrarda hemoglobin, miyogloblin ve immünoglobulin hafif zincir monomerleri ve dimerlerinin (neoplastik plazma hücrelerinden Benence Jones proteinleri) varlığını içerir. Renal proteinüri, tüm fonksiyonel ve patolojik proteinüri biçimlerini içerir. Renal proteinürinin meydana gelmesi için renal fizyolojide bir değişiklik olması gerekir. Patolojik renal proteinüride defekt glomerüler filtrasyon bariyerinde, tübüler yeniden emilimde veya interstisyel hasardadır. Patolojik renal proteinüri genellikle proteinürinin en kalıcı nedenidir ve idrardaki en yüksek protein seviyeleri genellikle glomerüler hastalığa (glomerüler filtrasyon bariyerindeki değişiklikler) ikincildir. Patolojik glomerüler hastalık (glomerülo-nefrit ve amiloidozda olduğu gibi) genellikle köpeklerde ve kedilerde  $UP / C > 2.0$  ile sonuçlanır, ancak daha da küçük oranlarda ortaya çıkabilir (Grauer, 2009). Proteinin tübüler yeniden emilimindeki kusurlar da renal proteinüriye neden olabilir (Fanconi sendromunda olduğu gibi). Glomerüler ve tübüler proteinüri, bir sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) test yöntemi kullanılarak ayırt edilebilir (Litmann, 2011). Renal interstisyel veya parankimal hastalığın proteinüriye yol açması için piyelonefrit, leptospirosis, renal neoplazi ve nefrolitlerde olduğu gibi inflamasyon olması gerekir (Brown ve diğerleri, 1995).

Fonksiyonel renal proteinüri (fizyolojik olarak da adlandırılır) geçici, hafif proteinüri ile kendini gösterir, ısı, stres, nöbet, venöz tıkanıklık, beden ısısı artışı ve fazla egzersizden kaynaklanabilir (Grauer, 2009). Köpeklerde ve kedilerde, fonksiyonel proteinürinin nedenleri üzerine çok az çalışma vardır, ancak yüzmenin bazı köpeklerde proteinüriye neden olduğu ve egzersizden daha fazla stresle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Joles ve diğerleri, 1984). Kafeslere kapatılan köpekler, normal aktiviteye sahip köpeklere kıyasla, belki de stres nedeniyle daha yüksek idrar protein kaybına sahiptir (Grauer, 2009). Altta yatan durum düzeldiğinde fonksiyonel proteinüri asla kalıcı değildir.

Postrenal proteinüri, idrar yolunun böbreğin distalindeki herhangi bir kısmından idrarda biriken proteinden kaynaklanır. İdrar yolu enfeksiyonları, iltihaplanma ve kanama bunun örnekleridir. Genital enfeksiyonlar veya inflamasyon (vajinit, prostatit) de proteinürinin post-renal nedenleridir ve ekstraüriner post-renal proteinüri kategorisine girer. Ekstraüriner post-renal proteinüri, sistosentez yapılarak en aza indirilebilir. Kırmızı ve beyaz kan hücrelerinde protein bulunmasına rağmen, önemli proteinürinin meydana gelmesi için idrarda büyük miktarların olması gerekir, bu nedenle sistosentezden kaynaklanan küçük miktarlardaki kan kontaminasyonu önemli proteinüriye neden olmamalıdır (Vaden ve diğerleri, 2004). Altta yatan durum ortadan kaldırıldıktan sonra böbrek sonrası proteinüri asla kalıcı değildir.

**Tablo 6:** Böbrek hastalıklarının böbrek, öncesi sonrasına göre kedi ve köpeklerde en sık görülme sıklığına göre tablondırılması (Harley ve Langston, 2012).

<b>Proteinüri</b>	<b>Kedi</b>	<b>Köpek</b>
<b>Böbrek öncesi</b>	<p>Multipl miyelom</p> <p>Sistemik hipertansiyon</p> <p>İlaç reaksiyonları</p> <p>Akut pankreatit</p> <p>Hipertiroidizm (nöbetler, sıcak çarpması, ateş, aşırı egzersiz, konjestif kalp yetmezliği)</p>	<p>Multipl miyelom</p> <p>Sistemik hipertansiyon</p> <p>İlaç reaksiyonları</p> <p>Akut pankreatit</p> <p>Hiperadrenokortizm (nöbetler, sıcak çarpması, ateş, aşırı egzersiz, konjestif kalp yetmezliği)</p>
<b>Böbrek</b>	<p>Akut böbrek yetmezliği</p> <p>Kronik böbrek yetmezliği</p> <p>Glomerülopati</p> <p>Akut pankreatit</p> <p>Viral hastalık</p> <p>İlaç reaksiyonları</p> <p>Sistemik hipertansiyon</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Hipertiroidizm</p> <p>Endokardit</p> <p>Eksojen steroid kullanımı</p> <p>Herhangi bir şiddetli inflamatuvar hastalık, neoplazi, enfeksiyöz veya immün aracılı hastalık</p>	<p>Akut böbrek yetmezliği</p> <p>Kronik böbrek yetmezliği</p> <p>Glomerülopati</p> <p>Akut pankreatit</p> <p>Viral hastalık</p> <p>Sistemik hipertansiyon</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Hiperadrenokortisizm</p> <p>İmmün aracılı hastalık (sistemik lupus eritematoz, İmmün aracılı hemolitik anemi, poliartrit, hepatit)</p> <p>Kene kaynaklı hastalık</p> <p>Leptospirosis</p> <p>Endokardit</p> <p>Eksojen steroid kullanımı</p> <p>Herhangi bir şiddetli inflamatuvar hastalık; (IBD, cilt, diş), neoplazi, bulaşıcı veya bağışıklık aracılı hastalık</p>
<b>Böbrek sonrası</b>	<p>Alt idrar yolu hastalığı</p> <p>Üreme yolu hastalığı</p>	<p>Alt idrar yolu hastalığı</p> <p>Üreme yolu hastalığı</p>



**Tablo 7:** Köpek ırklarına göre sık görülen glomerül hastalıklar (Littman MP, 2011)

<b>Glomerül hastalıklar</b>	<b>Katkıda bulunduğu düşünülen hastalıklar</b>	<b>Yatkın olduğu gösterilen ırklar</b>
<b><i>Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)</i></b>	Arthropod kaynaklı enfeksiyonlar: Lyme borreliosis Babesiosis RMSF Ehrlichiosis Hepatozoonosis Leishmaniasis Viral hastalık: Canine adenovirus 1 FIP FeLV FIV Leptospirosis b Parazitik hastalık Dirofilariasis Trypanosomiasis Schistosomiasis Kronik bakteriyel enfeksiyon Neoplazi	Amerikan tilki (leishmaniasis'e ikincil) Bernese dağ köpeği (otozomal resesif) Brittany spaniel (tamamlayıcı eksikliği) Doberman pinscher (sülfa ilaçlarına ikincil) Labrador köpeği, Shetland çoban köpeği ve golden retriever (Borrelia burgdorferi ile ilişkili )
<b><i>Membranöz nefropati (MN)</i></b>		Doberman pinscher
<b><i>Mezangial proliferatif glomerülonefrit (PGN)</i></b>	Gastrointestinal hastalık Alerjiler Sistemik lupus eritematozis Post bakteriyel enfeksiyonlar	Yumuşak kaplamalı buğday teriyeri (SCWT)
<b><i>Amiloidoz</i></b>		Beagle Collie İngiliz tilki köpeği Walker tazı Ailevi: Shar pei Habeş kedisi Siyam kedisi
<b><i>Glomerüloskleroz</i></b>	Hipertansiyon Steroid kullanımı Hiperadrenokortizm Artan yaş	Newfoundland
<b><i>Minimal değişiklik hastalığı (MCD)</i></b>	Ehrlichiosis İlaç reaksiyonları	Alman kurdu ( <i>Ehrlichia canis</i> 'e ikincil)
<b><i>Odak segmental glomerüloskleroz (FSGS)</i></b>		Bullmastiff SCWT

<i>Alport benzeri sendrom (X'e bağlı nefrit dahil kalıtsal nefrit)</i>	Bull terrier Dalmaçyalı Samoyed
<i>Diğer kalıtsal glomerülopati veya nefropati (birincil glomerülopati)</i>	Basenji Beagle Boxer İngiliz yavru horoz İspanyol Doberman pinscher Greyhound (vaskülit ve cilt lezyonları ile ilişkili) Norveç elkhound Pembroke Welsh corgi Rottweiler Samoyed
<i>Juvenil böbrek hastalığı (böbrek displazisi)</i>	Alaska malamute Beagle Bernese dağ köpeği Sınır korkunç Boxer Bull mastiff Cairn teriyer Cocker spaniel Dalmaçyalı Doberman Dogue de Bordeaux Hollandalı Gordon setter İrlandalı kurt köpeği Lhasa Apso Minyatür schnauzer Newfoundland Pembroke Welsh corgi Rodezya sırtı Rottweiller Samoyed Shih tzu SCWT Standart kaniş Weimaraner

### 2.3.3. Proteinüri Testi

Albümin, proteinüri vakalarının çoğunda mevcut olan baskın proteindir ve proteinüri için yapılan ticari testlerin çoğu albümini tespit eder. Proteinüri, idrardaki albümin 0.30 g/L'yi aştığında tespit edilir. İdrar albümin konsantrasyonu ve idrar toplam protein konsantrasyonu ile ilgili veriler benzerdir ve birinin diğerine üstünlüğü yoktur (Harley ve Langston, 2012).

Dipstick kolorimetrik testler ile idrar proteini saptamanın alt sınırı yaklaşık 0.30 g/L'dir (Wrone ve diğerleri, 2003). Köpeklerde ve kedilerde normal olduğundan şüphelenilen albümin konsantrasyonu <0.01 g/L'dir. Albümin konsantrasyonu  $\geq 0.01$  ve < 0.30 g/L

aralığında seyretmesi mikroalbüminüri olarak tanımlanır (Deckert ve diğerler, 1989). Kedi ve köpeklerde Albüminüri (mikroalbüminüri, MA)'de erken artışların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle glomeruler hasarın erken göstergesi olabileceği rapor edilmiştir. Kedi ve köpeklerde mikroalbüminürinin yüksek düzeyde seyretmesi yalnızca böbrek hastalığının bir göstergesi olmadığı, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, yüksek kan basıncı gibi altta yatan çeşitli hastalıkların bir belirteci olabileceği rapor edilmiştir (Langston C., 2004; Glassock, 2006; Whittemore ve diğerleri, 2006; Littman, 2011).

Yapılan bir çalışmada, kedilerde MA ve UP/C arasında her zaman bir korelasyon olmadığı, nitekim MA' da bir artış olmaksızın UP/C oranının yükseldiği rapor edilmiştir (Mardell ve diğerleri, 2006).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen sahipli, farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten 40 adet köpek oluşturdu. Fakültemiz kliniklerine farklı şikayetlerle getirilen ve hızlı test kistleri ile *E. canis* ile mono enfekte olduğu bildirilen 30 hasta köpek çalışmaya alındı. Sağlıklı gruba ise herhangi bir sağlık problemi olmayan, fiziksel ve laboratuvar bulgularında anormallik saptanmayan ve hastanemize aşı ya da genel sağlık taraması amacıyla getirilen 10 köpek dahil edildi. Ayrıca araştırmanın gerçekleştirilmesi için 64583101/2022/85 nolu etik onay belgesi alındı ve ekte sunuldu.

#### 3.2. Klinik Muayene Protokolü

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne getirilen köpeklerde, etkenin klinik ve laboratuvar bulguların temelinde akut ehlichiosis evresinde olan vakaların sahip olduğu özellikler dikkate alınarak seçildi. Çalışma grubu oluşturulurken, etkenin neden olduğu klinik semptomlardaki çeşitlilik göz önüne alındı. Bu bağlamda, anoreksi, epistaksis, periferik ödem, iştah kaybı, kilo kaybı ve depresyon belirtileri gösteren hayvanlar belirlenen kriterlere göre seçildi. Bu hayvanlarda kalp atım sayısı (atım/dk), solunum sayısı (nefes/dk) ve vücut ısısı (°C) ve mukoza muayeneleri yapılarak hemogram profilleri belirlendi. Trombositopeni ve anemi belirtileri gösteren hayvanlara etkenin tespiti amacıyla hızlı tanı test kiti uygulandı.

Çalışmanın kontrol grubu, rutin aşılama ve genel sağlık kontrolleri için veteriner kliniğine getirilen hayvanlardan oluşturuldu. Bu amaçla kliniğe başvuran hayvanlara standard prosedürler dahilinde hemogram, serum biyokimyasal analizler ve hızlı tanı test kiti uygulandı. Elde edilen sonuçlar değerlendirilerek, sağlık durumları uygun bulunan hayvanlar kontrol grubuna dahil edildi.

Araştırma sırasında her bir hayvanın fizyolojik parametreleri detaylı bir şekilde

kaydedildi. Toplanan veriler, etkenin teşhisi ve etkenin organizmada yarattığı etkilerin belirlenmesi amacıyla yapılan rutin laboratuvar incelemelerine temel teşkil etmiştir.

### **3.3 Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri**

Gerekli numunelerin toplanması amacıyla *Vena cephalica antebrahçii*' ye tekniğine uygun şekilde branül (kateter) yerleştirildi. Branül aracılığıyla 4 ml EDTA içeren ve 8 ml boş serum tüplerine kan örnekleri alınarak, EDTA' lı tam kan örneklerinden kan alım işleminin ardından bekletilmeksizin tam kan sayımı yapılarak hematolojik parametreler elde edildi. Serum örnekleri ise oda sıcaklığında pıhtılaşması beklenildikten sonra santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum örneklerinden hızlı test kitlerinde belirtilen prosedüre göre *E. canis* tayini gerçekleştirildi. Mikroalbuminürinin belirlenmesi amacıyla da tek kullanımlık steril idrar kaplarına 10 ml idrar örnekleri doğal yolla toplandı. Doğal yolla alınamayan durumlarda ise tek seferliğine idrar kateteri aracılığıyla örnekler alındı.

#### **3.3.1. Mikroalbuminüri Testi**

Köpeklerden alınan idrar örnekleri, serbest ya da sistosentez yöntemiyle toplandıktan sonra, CLINITEK Status (®Siemens, Almanya) İdrar Analizörü kullanılarak değerlendirildi. Cihaz, prensip olarak idrar örneklerini okuyarak mikroalbuminüri ve idrar albümin düzeylerini tespit eden spesifik analizlere sahip özelliktedir. Bu kapsamda toplanan idrar örnekleri immünotürbidimetrik metotla (CLINITEK® Urinalysis Analizörü, Almanya) ölçüldü ve firmanın belirlediği ölçüm aralıkları dikkate alınarak gerçekleştirildi. Mikroalbuminüri seviyeleri <30 mg/dL olan hastalar normal ve sağlıklı olarak değerlendirildi, 30-300 mg/dL arasındaki ölçümler şüpheli-orta olarak, > 300 mg/dL olan ölçümler ise yüksek olarak kabul edildi ve sonuçlar cihazdan alınan çıktılarla kayıt altına alındı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve normalite testleri gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde mikroalbuminüri seviyeleri ile diğer hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde korelasyon testlerinin gerçekleştirilmesi mikroalbumin ölçümlerinin gerçekleştirildiği cihazın ölçüm aralıkları kapsamında aynı değerin elde edilmesinden dolayı gerçekleştirilemedi. Bu kapsamda tanımlayıcı istatistiklerden elde edilen veriler tablolaştırılarak sunuldu. Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım göstermeyen veriler belirlendi. Bu kapsamda Logaritmik transformasyon işlemleri gerçekleştirilmesine rağmen verilerin normal dağılmadığı belirlendi. Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 22.0 (IBM, Amerika Birleşik Devletleri) programı yardımı ile gerçekleştirilerek p değerinin 0,05' ten büyük olduğu durumlarda farklar anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular

#### 4.1.1. Demografik Bulgular

Çalışma kapsamına alınan ehrlichiosisli köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetlerini içeren demografik bilgiler Tablo 8’ de, sağlıklı köpeklere ait demografik veriler ise Tablo 9’ da sunulmuştur.

**Tablo 8:** Ehrlichiosisli köpeklerin demografik verileri.

No	İrki	Yaşı	Cinsiyeti
1	Dogo Argentino	4	Erkek
2	Melez	1	Erkek
3	Terrier	2	Erkek
4	Maltease	1	Erkek
5	Melez	5	Erkek
6	Melez	2	Dişi
7	Setter	3	Erkek
8	Melez	5	Dişi
9	Melez	10	Erkek
10	Melez	2	Dişi
11	Melez	1	Dişi
12	Melez	4	Dişi
13	Setter	3	Erkek
14	Melez	12	Erkek
15	Kangal	3	Dişi
16	Terrier	2	Erkek
17	Melez	4	Dişi
18	Melez	2	Dişi
19	Setter	7	Erkek
20	Kangal	2	Erkek
21	Golden Retriever	7	Erkek
22	Melez	3	Erkek
23	Melez	3	Erkek
24	Melez	4	Erkek
25	Melez	8	Dişi
26	Melez	3	Erkek

27	Melez	4	Dişi
28	Dogo Argentino	2	Dişi
29	Melez	5	Erkek
30	Melez	2	Erkek

**Tablo 9:** Çalışma grubuna alınan sağlıklı köpeklerin demografik verileri.

No	ırkı	Yaşı	Cinsiyeti
1	Melez	2	Dişi
2	Melez	1	Dişi
3	Terrier	2	Erkek
4	Maltease	3	Erkek
5	Melez	5	Erkek
6	Melez	2	Dişi
7	Setter	3	Erkek
8	Melez	5	Dişi
9	Melez	10	Erkek
10	Melez	2	Dişi

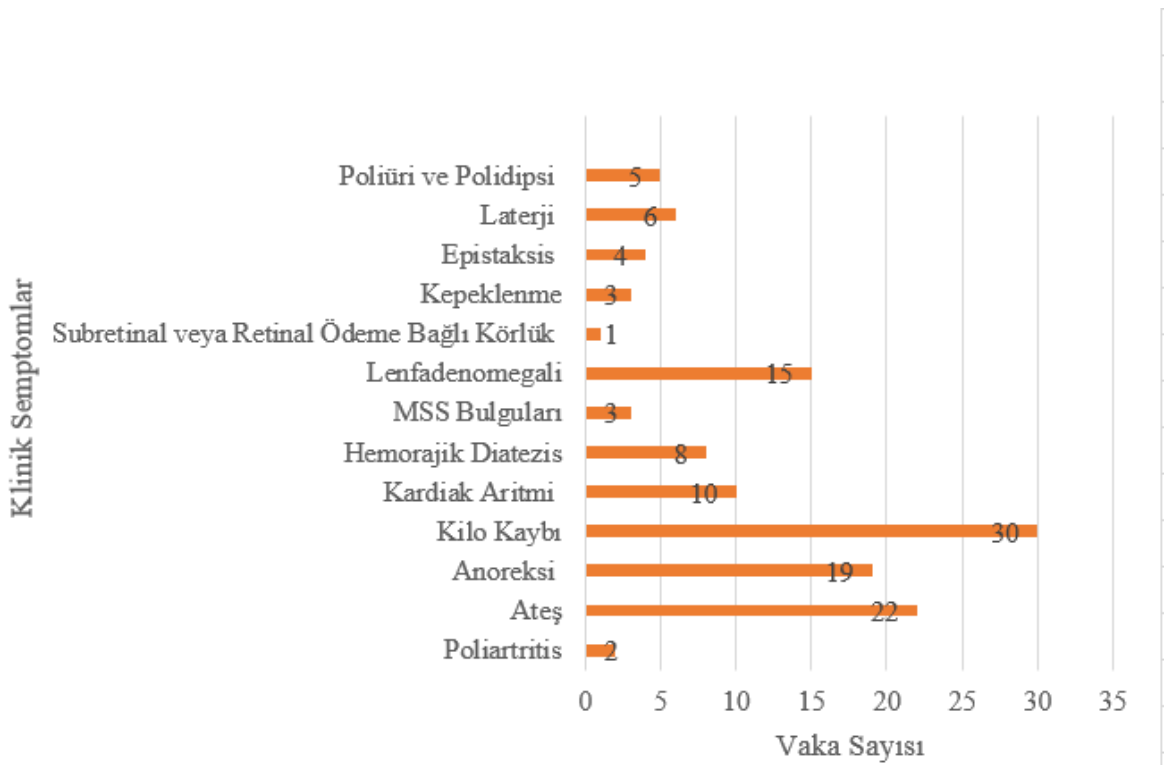
#### 4.1.2. Olgulara Ait Klinik Bulgular

Sağlıklı kontrol grubu köpeklerinde (n=10) klinik ve laboratuvar bulgularının normal referanslarda olmasının yanında hayvan sahibinden alınan anamnez bilgileri dikkate alındı. Bunun yanında sağlıklı hayvanlardan alınan kan örneklerinden yapılan hızlı immunokromotografik testlerde (<sup>®</sup>Snap 4 Dx, IDEXX, Amerik Birleşik Devletleri) antikor yönünden negatif olan hayvanlar çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma kapsamında değerlendirilen köpeklerde ehrlichiosis tanısı hızlı test kiti (<sup>®</sup>Snap 4 Dx, IDEXX, Amerik Birleşik Devletleri) ile konuldu (Resim 2). Ehrlichiosis tanısı konulan hasta grubunda bulunan hayvanlarda hastalıkla ilişkili bir ve/veya birkaç klinik bulgunun bir arada gözlemlendiği belirlendi. Belirlenen klinik bulgulara ait dağılımlar Şekil 1’ de özetlendi.





**Resim 2:** İmmunokromografik ehrlichiosis spesifik antikor hızlı test kiti.



**Şekil 1:** Ehrlichiosili koopeklerde belirlenen klinik bulgular.

Hasta grubundaki (n=30) olguların 19' unda anoreksi gözlemlenirken tüm olgularda kilo kaybı yaşandığı belirlendi. Olguların akut, subakut ve kronik evrelendirilmesinin göz önünde bulundurulmaması ile 15' inde generalize lenfadenomegali, 22' sinde subfebril ve febril seviyelerinde ateş, 6' sında laterji belirlendi. Kardiyak aritmi (n=10) ile sık görülen bulgular arasında olduğu belirlendi. Hastalığın patolojisinde yer alan vaskulitise bağlı şekillenen; epistaksis (n=4), vulva ve ağız içi boşluklarda şekillenen hemorajik diatezis (n=8), poliüri ve polidipsi (n=5), retinal ödeme bağlı şekillenen körlük (n=1) ve poliartritis (n=2) diğer klinik olgulara göre daha az şekillendiği tespit edildi.

#### 4.1.3. Olgulara Ait Labaratuvar Bulguları

**Tablo 10:** Çalışma grubuna alınan köpeklerin hematolojik parametrelerinin istatistiksel analizi

Parametre	Enfekte $\bar{X} \pm SH$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SH$	<i>P</i> değeri
WBC (10 <sup>9</sup> )/L	10,39±1,07	10,14 ± 2,38	0,988
NEU (10 <sup>9</sup> )/L	7,54±0,93	2,84±0,85	<b>0,006</b>
LYM (10 <sup>9</sup> )/L	1,96±0,30	3,69±0,14	<b>0,002</b>
MON (10 <sup>9</sup> )/L	1,59±0,88	0,49±0,15	0,246
EOS (10 <sup>9</sup> )/L	0,19±0,04	0,12±0,04	0,818
BAS (10 <sup>9</sup> /L)	0,02±0,005	0,032±0,013	0,569
RBC (10 <sup>12</sup> )/L	5,83 ± 0,28	7,01 ± 0,17 <sup>b</sup>	<b>0,010</b>
HGB (g/dL)	12,75 ± 0,84	16,61 ± 0,48	<b>0,007</b>
HCT (%)	38,63 ± 1,74	47,24± 0,56b	<b>0,017</b>
MCV (fl)	64,40 ± 1,24	65,54 ± 1,02	0,890
MCH (pg)	21,97 ± 0,91	23,46 ± 0,60	0,866
MCHC (g/dL)	355,36±15,43	371,2 ± 3,67	<b>0,003</b>
PLT (10 <sup>9</sup> )/L	147,80 ± 17,56	259,20 ± 33,39	<b>0,007</b>
MPV (fl)	10,18 ± 0,4	10,10 ± 0,34	0,747
PCT (%)	0,17 ± 0,019	0,18 ± 0,001	0,724

WBC: Beyaz Kan Hücreleri, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, BAS: Basofil, RBC: Kırmızı Kan Hücreleri, HGB: Hemoglobulin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Hüresel Hacim MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin MCHC: ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu PLT: Platelet MPV: Ortalama Trombosit Boyutu PCT: Prokalsitonin.

(p<0,05 istatistiksel anlamlı)

Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz sağlıklı köpeklere göre Ehrlichiosis ile mono enfekte köpeklerin NUE sayılarındaki değişimlerin anlamlı derecede yüksek olduğu buna karşın LYM sayılarında ise sağlıklı köpeklerde enfekte köpeklere kıyasla anlamlı bir artışın bulunduğu belilendi. Anemi ve anemi ile ilişkili hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ise RBC, HGB ve HCT düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundaki köpeklere kıyasla değişen düzeylerde anlamlı derecede düşük olduğu (p<0.05), bununla birlikte MCHC ve PLT konsantrasyonlarında da enfekte köpeklerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi (p<0.05).

**Tablo 11:** Çalışma grubuna alınan köpeklerin mikroalbuminüri seviyelerinin istatistiksel analizi

Parametre	Enfekte $\bar{X} \pm SH$	Sağlıklı $\bar{X} \pm SH$	<i>P</i> değeri
-----------	-----------------------------	------------------------------	-----------------

<b>MA(mg/dL)</b>	150±0	18±6,96	0,000
------------------	-------	---------	-------

pMA: Mikroalbuminüri ( $p<0.05$ )

Çalışma kapsamına alınan hayvanlarda mikroalbümin seviyelerinin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda sırası ile  $150 \pm 0$  ve  $18 \pm 6,96$  (mg/dL) seviyelerinde olduğu ve enfekte grupta bulunan hayvanların mikroalbuminüri seviyelerinin sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı ( $p=0,000$ ) derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 11).

Elde edilen mikroalbuminüri seviyeleri ile hayvanların bazı hematolojik verilerinin kıyaslamasında ise mikroalbuminüri gözlemlenen 30 Ehrlichiosis ile monoenfekte hastadan 2 köpekte (%6,6) WBC sayılarının yüksek olduğu, 8 (%26,6) köpekte ise lökopeni tablosunun eşlik ettiği gözlemlendi. Enfekte hayvanların NEU sayılarının mikroalbüminüri ile olan ilişkilerinde ise 4 köpekte (%13,3) nötrofil olduğu, 7 köpekte ise (%23,3) nötropeni tablosunun bulunduğu belirlendi. Ehrlichiosis ile enfekte köpeklerde yaygın görülen klinik semptom olan trombositopeninin ise mikroalbuminüri bulguları gösteren 30 köpekten 22' inde (%73,3) bulunduğu belirlendi. Söz konusu parametreler açısından değerlendirildiğinde trombositopeni varlığının mikroalbuminüri ile daha yüksek bir prevalansta seyrettiği belirlendi.

## 5. TARTIŞMA

Ehrlichiosis köpeklerde sık görülen vektör kaynaklı enfeksiyöz bir hastalıktır (Donatien ve Lestoguard, 1937). Ehrlichiosisin köpeklerde herhangi bir yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak şekillenmediği rapor edilmiştir (Batmaz ve diğerleri, 2001). Nitekim bu çalışmada ehrlichiosisli köpeklerin farklı ırk, yaş ve cinsiyette olduğu belirlenmiştir. Ehrlichiosisli köpeklerde en sık görülen ehrlichia türüdür ve genellikle akut, subklinik veya kronik bir ateşli hastalık şeklinde ortaya çıkar (Little, 2017). Köpeklerde hastalıkla ilişkili bulgular, enfekte hayvanın immün yanıtı, genetik yatkınlığı, eşlik eden diğer hastalıklar ve enfeksiyonun süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Waner ve Harrus, 2000). Köpeklerde ehrlichiosis ile ilişkili olarak depresyon, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, epistaksis, letarji, halsizlik, solunum sıkıntısı, göz-burun akıntısı, lenf bezlerinde büyüme, dalak büyümesi, kanama temayülündeki artışlar, ekstremitelerde ve skrotumda ödem gibi klinik bulguların görüldüğü rapor edilmiştir (Boyce ve diğerleri, 2018; Castro ve diğerleri, 2004; Mylonakis ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada ise görülebilen klinik bulgular araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir (Boyce ve diğerleri, 2018; Castro ve diğerleri, 2004; Evermann ve diğerleri, 2012; Mylonakis ve diğerleri, 2019).

Ehrlichia enfeksiyonunun akut fazı genellikle bir ila dört hafta sürer ve uygun sağıltım ile hastalık iyileşebilir. Ancak tedavi uygulanmazsa veya yetersiz kalırsa, hastalık subklinik bir aşamaya geçebilir. Bu dönemde, patojenler aylarca hatta yıllarca konakta kalabilir. Ehrlichia mikroorganizmaları, konakçının gen transkripsiyonunu değiştirerek, sinyal yollarını manipüle ederek ve antimikrobiyal tepkileri azaltarak bağışıklık sistemini atlatmayı başarır (Evermann ve diğerleri, 2012). Bu taktikler, Ehrlichia'nın çeşitli türlerinde gözlemlenmiştir (Codner ve diğerleri, 1992). Apoptozisin inhibe edilmesi, lizozomların füzyonunun ve trafiğinin bloke edilmesi, reaktif oksijen türlerinin etkisizleştirilmesi ve bakteriyel ölüm süreçlerinde reaktif oksijen üretiminin azaltılması gibi diğer savunma mekanizmaları da mevcuttur. Dış membran protein genlerinin rekombinasyonu yoluyla antijenik değişiklik, monositler ve makrofajlar içindeki temel doku uyumu kompleksinin sınıf III moleküllerinin düzenlenmesinin azaltılması gibi stratejilerle antijen sunumu bloke edilebilir. Bu mekanizmaların yardımıyla, Ehrlichia türleri subklinik fazda varlıklarını sürdürebilirler (Harrus ve diğerleri, 2016).

Ehrlichia enfeksiyonlu hayvanların bazıları spontan olarak iyileşebilirken, diğerleri kronik forma geçebilir. Kronik forma geçmeyen hayvanların sayısını etkileyen faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Kronik formda olan hastaların prognozu genellikle kötüdür (Mavromatis ve diğerleri, 2006). Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz hayvanların yalnızca antikor düzeylerinin belirlenmesi ile tanı kesinleştirilmiş olduğundan hastaların enfeksiyonun hangi aşamalarında olduğu konusunda kesin veri elde edilememiş olması araştırmamızın kısıtlayıcı unsurları arasında yer aldığı düşünüldü.

Ehrlichia enfeksiyonlarında bağışıklık sisteminin reaksiyonları, hastalığın gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir. Pozitif Coombs testi ve otoaglutinasyonun varlığı, enfekte organizmalarda, eritrosit membranlarına yapışan antikor ve kompleman proteinlerinin üretimini düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Antikorların trombositlerin yüzeyine bağlanmasıyla meydana gelen zarar, trombosit sayısının azalmasını tetikleyen faktörlerden biri olarak kabul edilir (Skyes, 2017). Bu süreç, hem kısa ömürlü trombositlerin oluşmasına hem de trombositopatinin gelişimine katkıda bulunabilir. Ehrlichia' nın neden olduğu enfeksiyonun, trombosit yıkımını tetiklemesi ve dalakta sekestrasyonun oluşmasına yol açması, aynı zamanda trombosit üretiminde azalmaya neden olabilir. Köpeklerin serum örneklerinde yapılan analizler, immun kompleksin hastalık oluşumundaki rolünü ve klinik belirtilerin gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (Lappin, 2014).

Trombositopeni ehrlichiosisli köpeklerde en sık görülen hematolojik anormalliktir ve hastalığın evresinden bağımsız olarak vakaların %80' inden fazlasında ortaya çıkar. Ancak, ehrlichiosisli köpeklerde yalnızca normal trombosit sayısı temel alınarak dışlanmamalıdır (Sainz ve Roura, 2015). Non-regeneratif anemi, lökopeni, nötropeni (hafif ila orta derecede lökositoz/nötrofil, nadiren hafif sola kayma ile görülebilir) ve lenfopeni veya hafif lenfositoz hematolojik olarak tespit edilebilen hafif anormalliklerdir (De Castro, 2004). Granüler lenfositoz, kanda ve diğer dokularda T-hücre genişlemesi, hastalığın subklinik ve kronik fazlarında lenfositik lösemi taklit edebilir (Qurollo, 2013). Bu nedenle, endemik bölgelerde ehrlichiosisli köpekte persistan lenfositoz için öncelikli bir ayırıcı tanı olmalıdır. Aplastik pansitopeni, miyelosupresif i tipikleştirir ve bu, endemik bölgelerdeki köpek pansitopenisinin başlıca nedeni olabilir. Akut ehrlichiosisli köpeklerde normosellüler kemik iliği ile pansitopeni ortaya çıkabilir ve bu durum kolayca medikal tedaviye yanıt verebilir (Mylonakis, 2011). Hafif ila orta derecede trombositopeni ve/veya anemi, subklinik ehrlichiosisli köpeklerde en tutarlı hematolojik bulgulardandır (Harrus ve Waner, 1996). Bu kapsam da araştırmada ehrlichiosis ile monoenfekte köpeklerin kan parametreleri değerlendirildiğinde

trombosit sayısının sağlıklı kontrol grubu hayvanlarına kıyasla anlamlı derecede düşük seyrettiği belirlendi. Bu çalışmada kırmızı küre hücreleri ve ilişkili hematolojik parametrelerdeki değişimlerinde enfekte köpeklerde değişen düzeylerde istatistiksel azalmalarının bulunduğu tespit edildi. Yukarıda bahsedilen literatürler ışığında araştırmamızda değerlendirmeye alınan hayvanların hematolojik parametrelerinin yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda monositik ehrlichiosisli köpeklerde önemli derecede lökopeni görüldüğü bildirilmiştir (Bhardwaj, 2013; Irwin, 2007; Nakaghi ve diğerleri, 2008; Niwetpathomwat ve diğerleri, 2006; Oliveira ve diğerleri 2000; Shipov ve diğerleri, 2008; Srikala ve diğerleri, 2012; Srivastava ve Srivastava, 2011; Waner ve diğerleri, 2001). Buna karşın, Dixit ve diğerleri (2012)'nin bildirdiği Ehrlichiosisli köpeklerde NEU' lerde önemli bir azalma olduğu öte yandan Castro ve diğerleri (2004) tarafından yapılan çalışmada ise NEU seviyelerinin ehrlichiosisli köpeklerde arttığı bildirilmiştir. Bu durum ehrlichiosiste görülen nötrofilinin, altta yatan konfeksiyonlarla ilişkili olarak meydana gelmesi ile açıklanabilmektedir. Araştırmamızda kullanılan hayvanlarda ise enfekte köpeklerin lenfosit sayılarının literatürlere uyumlu olacak şekilde anlamlı derecede düşük, NEU sayılarının ise Castro ve diğerlerinin (2004) ile uyumlu olarak anlamlı derecede yüksek seyrettiği belirlenmiştir.

Köpeklerdeki ehrlichiosis vakalarında serum proteinlerinin anormal olduğu bildirilmiştir (Escribano ve diğerleri, 2017; Munhoz ve diğerleri, 2012; Myolankis ve diğerleri; Quorollo ve diğerleri 2019). Bir çalışmada elektroforezdeki  $\beta 1$  ve  $\gamma$  globulin şerit yoğunlukları sonuçları, *E. canis* pozitif köpeklerde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bir artış gösterdiği; bu arada,  $\alpha 1$  globulin seviyeleri bu çalışmada *E. canis* pozitif köpeklerde azaldığı rapor edilmiştir (Çiftçi ve diğerleri, 2021). Aynı çalışmada serum total protein ve globulin değerleri önemli ölçüde arttığı, ancak albumin seviyeleri *E. canis* pozitif köpeklerde azaldığı bununla birlikte albumin konsantrasyonu, sağlıklı gruba kıyasla *E. canis* pozitif köpeklerde önemli ölçüde daha düşük seviyelerde seyrettiği rapor edilmiştir (Behera ve diğerleri 2015; Escribano ve diğerleri, 2017; Munhoz ve diğerleri, 2012; Myolankis ve diğerleri;). Nitekim yapılan çalışmalarda ehrlichiosisli köpeklerde albumin sentezinin onkotik basınç tarafından düzenlendiği için albumin konsantrasyonundaki azalmanın, hiperglobulinemik durum için kompensatuar bir mekanizma olduğu, böylece onkotik basıncı sürdürerek artmış kan viskozitesini önleyebildiği rapor edilmiştir (Woody ve Hoskins, 1991). Yapılan bir çalışmada, tüm *E. canis* enfekte köpeklerde hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, hipo- $\alpha$ -1 globulinemi ve hiper-gammaglobulinemi belirlenmiştir (Harrus ve diğerleri, 1996).

Köpeklerde ehrlichiosisün tüm evrelerinde görülen hipoalbuminemi iştahsızlık ve buna bağı protein alımındaki azalma, kan kaybı, vaskülit sonucu ödemli iltihabi sıvılarda periferik kayıp (Woody ve Hoskins 1991), karaciğer, hastalığına bağı protein üretiminin azalması (Reardon ve Pieroe, 1981) veya proteinüri (Codner ve diğeri, 1992) sonucu şekillenebilir. Köpeklerdeki *E. canis* enfeksiyonunun ateşli evresinde gamma globulin konsantrasyonları artar ve hastalığın subklinik ve kronik evrelerinde devam eder. Gamma globulin konsantrasyonları ile spesifik *E. canis* antikor titrleri arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır (Çiftçi ve diğeri, 2021). Yapılan bir diğeri çalışmada ise *E. canis* ile enfekte olanlarda akut faz protein yanıtının olup olmadığını açıklığı kavuşturmak için C-reaktif protein,  $\beta$ -globulin düzeyi incelenmiş ve globulin konsantrasyonlarının artışının, dokuların hasarı ve inflamasyonun bir sonucu olduğı rapor edilmiştir (Koj, 1984; Rikishisa ve diğeri, 1994).

Kronik böbrek hastalığında, renal hasar bağışıklık sisteminin doğrudan veya dolaylı etkisi ile ilişkilidir. Genel olarak, bağışıklık sistemi tarafından doğrudan medie edilen bir lezyon, farklı profillerde glomerülonefrite neden olarak glomerülü etkiler (Serakides ve diğeri 2010). Yapılan bir çalışmada *E. canis* enfeksiyonunun belirli bir tip membranoproliferatif glomerüler lezyonu indüklediğı görünmektedir. *E. canis* ile enfekte köpeklerde, hem doğal hem de deneysel olarak, membranoproliferatif glomerülonefritin bu bakteri enfeksiyonu ile ilişkilendirilen ana glomerüler lezyon olduğunu göstermiştir. Böbrek hasarına bağı klinik belirtiler gösteren herhangi bir vaka ispatanamasa da veriler klinik hastalık ortaya çıkmadan önce protein kaybı ile ilişkilendirilen histolojik böbrek bulgularının önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, hafif glomerüler değışikliklerin, odak lezyonlarda bile hipoalbuminemi için yeterli olabileceğı sonucuna varılmıştır. Köpeklerde membranoproliferatif glomerülonefritin patogenezi genellikle immün kompleks birikimi ile ilişkilidir. Ancak, lenfosit infiltratı ile ilişkili interstisyel nefrit, bu hücrelerin köpeklerde ehrlichiosis ile ilişkilendirilen nefropatinin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Silva ve diğeri, 2016). Oluşagelen nefropatinin belirgin klinik bulgularından olan mikroalbuminüri varlığı ile hematolojik parametrelerin değılendirilmesi kapsamında incelemeye alınan Ehrlichiosis ile monoenfekte 30 köpekte %6,6 seviyesinde lökositoz varlığı hematolojik parametrelere hakim iken %26,6 düzeyinde ise lökopeni tablosunun varlığı dikkat çekici idi. Tüm enfekte hayvanların idrar örneklerinde mikroalbuminüri varlığı bulunması nedeni ile total lökosit sayılarındaki değışimlerin mikroalbuminüri düzeyleri ile doğrudan yüksek bir ilişki içerinde olmadığı düşünöldü. Birçok

araştırmacı tarafından Ehrlichiosisli köpeklerde lökopeninin varlığı yaygın klinik bulgular açısından değerlendirilmiş olsa da hastalığın tespit edildiği döneme ve sekonder enfeksiyonların varlığı ile ilişkili olarak parametrelerin referans sınırlar içerisinde ya da lökositoz şeklinde gözlemlenmesi söz konusu olabilmektedir (Irwin, 2007; Niwetpathomwat ve diğerleri, 2006; Oliveira ve diğerleri 2000; Waner ve diğerleri, 2001;). Araştırmamızda değerlendirmeye alınan köpeklerinde Ehrlichiosis'in hangi klinik fazında olduğunun belirlenememiş olması nedeni ile mikroalbuminüri düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda daha zayıf sonuçların elde edilmesine neden olmuştur. Benzer şekilde yine Kanin monositik Ehrlichiosis ile enfekte köpeklerde hastalığın sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak nötrofil seviyelerinde de değişimlere uğruyor olması nötrofil ve/veya nötropeni varlığının hastalık durumlarında ortaya çıkabileceği yönüyle tanımlanmaktadır (Castro ve diğerleri, 2004; Dixit ve diğerleri, 2012). Tüm enfekte köpeklerde tespit ettiğimiz mikroalbuminüri kapsamında nötrofil seviyeleri açısından gerçekleştirilen karşılaştırmada ise 4 köpekte (%13,3) nötrofil olduğu 7 köpekte ise (%23,3) nötropeni tablosunun bulunduğu belirlendi. Ehrlichiosisli köpeklerde en sık görülen hematolojik anormalli trombositopeni olmakla birlikte enfekte hayvanların %80'inde ve daha fazla düzeylerde de gözlemlenebildiği vurgulanmaktadır. Hafif ve orta dereceli trombositopeni başta olmak üzere kemik iliğinin de etkilenme durumuna bağlı olarak trombositopeni değişen derecelerde gözlemlenebilmektedir (Harrus ve Waner, 1996; Sainz ve Roura, 2015). İncelenen köpeklerin tamamında mikroalbuminüri gözlemlenmiş olması nedeni ile hastaların 22'inde (%73,3) trombositopeninin gözlemlendiği tespit edildi. Yukarıda belirtilen literatürler ile uyumlu olacak şekilde elde edilen trombositopeni varlığı ile mikroalbuminüri düzeyleri arasındaki ilişkinin korelasyonları ve birbirini etkileme düzeyleri ile olan ilişkilileri ölçüm yapılan cihazın sonuçlarının üç farklı aralıkta verilmesine bağlı olarak gerçekleştirilememiştir. Söz konusu durum çalışmanın kısıtlayıcı unsurları arasında yer almakta olup benzer etkileşimlerin kırmızı kürenin diğer hücre sayıları içinde geçerli olmaktadır.

Çoğu durumda, böbrek hastalığının ilk belirtisi, hasarlı böbreklerin eser miktarda protein albümininin idrara dökülmesine izin verdiği albminridir. Kardiyovasküler hastalığın erken uyarı işareti olarak da işlev görebilen bu durum, nispeten ucuz bir idrar testi kullanılarak daha erken tespit edilebilir ve her diyabetlinin yılda en az bir kez test yaptırması önerilir. Albümin atılım hızı, diyabetik nefropatinin erken tespiti için temel dayanak noktası olmuştur (Mogensen ve diğerleri, 1984). Yapılan çalışmalarda mikroalbüminüri'nin muhtemelen renal yapısal değişikliklerin bir ngrcsnden çok bir belirteç olduğunu rapor edilmiştir (Caramori ve diğerleri, 2000). Bu durum, mikroalbminrili bazı hastalarda böbrek



lezyonlarının oldukça ileri düzeyde olduğu bulgusuna dayanmaktadır (Battle, 2003). Çok Yaşam süresinin artışı ile idrar protein atılımının azalmasıyla ilişkili durum diğerk faktörlerden bağımsızdır (Harley ve Langston, 2012). Proteinürik renal hastalık, proteinürik olmayan renal hastalıktan daha hızlı ve şiddetli seyrederek. Ayrıca, üriner protein atılımındaki azalmanın, insanlarda ve köpeklerde renal hastalık ve renal interstisyel inflamasyonun ilerlemesininin yavaşladığının bir kanıtı olarak belirtilmiştir (Harley ve Langston, 2012). Bu nedenle, proteinürinin kendisinin devam eden renal hasara katkıda bulunduğu da düşünölmektedir (Harley ve Langston, 2012). Proteinürinin varlığı ve sürekliliğı durumunda, altında yatan nedenin ortaya çıkarılması ve proteinüri düzeyinin azaltılması gereklidir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanın monositik ehrlichiosis ile enfekte olan ve hastalığın akut döneminde olduğu tahminlenen hayvanların idrar örneklerindeki mikroalbumin seviyelerinin sağlıklı hayvanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Sonuç olarak hastalığın erken aşamasında glomerulonefrite bağlı gelişen bu durumun klinik açıdan dikkate alınması gerektiği ve sağaltım planlamalarında önemsenmesi gereken bir durum olduğu düşünüldü. Araştırma kapsamında elde edilen bulgular ışığında hastalığın diğer evrelerinde bulunan köpeklerde ve ko-morbidite durumlarındaki mikroalbuminüri varlığının tespitinin ve mikroalbuminürinin azaltılmasına yönelik yeni araştırmalara temel teşkil edecek verilere ulaşıldığı görüldü. Tez çalışması kapsamında hedeflenebilecek bu yeni araştırmaların yanında PCR analizleri ile antikor ve antijen varlıklarının hastalarda eş zamanlı olarak ortaya konulamamış olması araştırmanın kısıtlayıcı unsuru olduğu düşünüldü. İleride yapılacak araştırmaların PCR gibi moleküler tanı yöntemleri ile zenginleştirilerek gerçekleştirilmesi mikroalbuminürinin varlığı ve şiddeti ile akut enfeksiyon dönemlerindeki hastalık patogenezinin katkı sunacak yapıda olduğu düşünüldü.

## KAYNAKLAR

- Aguiar, D. M., Cavalcante, G. T., Pinter, A., Gennari, S. M., Camargo, L. M. A., & Labruna, M. B. (2007). Prevalence of *Ehrlichia canis* (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in dogs and *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) ticks from Brazil. *Journal of medical entomology*, 44(1), 126-132.
- Aird, B. (2000). Clinical and haematological manifestations of anaemia. In: \*Schalm's Veterinary Hematology, 5th ed\*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 140-142.
- Alleman, A. R., McSherry, L. J., Barbet, A. F., Breitschwerdt, E. B., Sorenson, H. L., Bowie, M. V., & Bélanger, M. (2001). Recombinant major antigenic protein 2 of *Ehrlichia canis*: a potential diagnostic tool. *Journal of clinical microbiology*, 39(7), 2494-2499.
- Allsopp, M. T. E. P., & Allsopp, B. A. (2001). Novel *Ehrlichia* genotype detected in dogs in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(11), 4204-4207.
- Anderson, B. E., Greene, C. E., Jones, D. C., & Dawson, J. E. (1992). *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 42(2), 299-302.
- Aroch, I., & Harrus, S. (2001). The use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor and recombinant human erythropoietin in the treatment of severe pancytopenia due to canine monocytic ehrlichiosis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 56(2), 65-69.
- Bacellar, F., Dawson, J. E., Silveira, C. A., & Filipe, A. R. (1995). Antibodies against Rickettsiaceae in dogs of Setúbal, Portugal. *Central European journal of public health*, 3(2), 100-102.
- Baneth, G, Harrus, S, Gal, A, Aroch, I. (2015). Canine vector-borne coinfections: *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* in the same host monocytes. *Veterinary Parasitology*, 208, 30-34.

- Baneth, G, Waner, T, Koplak, A, Weinstain, S, Keysary, A. (1996). Survey of Ehrlichia canis antibodies among dogs in Israel. \*Veterinary Record, 138\*, 257–259.
- Batmaz, H, Nevo, E, Waner, T, Senturk, S, Yilmaz, Z, Harri, S. (2001). Seroprevalence of Ehrlichia canis antibodies among dogs in Turkey. \*Veterinary Record, 148\*, 665–666.
- Bayık, M. (2006). Yaygın damar içi pıhtılaşma. \*Türk Hematoloji Derneği 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Seminerleri\*, 18-23.
- Bick, R. (1996). Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. \*Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22\*, 69–88.
- Bjoersdorff, A, Svendenius, L., Owens, J. H., Massung, R. F. (1999). Feline granulocytic ehrlichiosis—a report of a new clinical entity and characterization of the infectious agent. \*Journal of Small Animal Practice, 40\*, 20–24.
- Botros, B. A. , Elmolla, M. S., Salib, A. W., Calamaio, C. A., Dasch, G. A., Arthur, RR. (1995). Canine ehrlichiosis in Egypt: seroepidemiological survey. \*Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 62\*, 41–43.
- Boyce, R. M., Sanfilippo, A.M., Boulos, J. M., Cleinmark, M., Schimitz, J., Meshnick, S. (2018). Ehrlichia infectious, North Carolina, USA, 2016. \*Emergency Infectious Disease, 24\*(11), 2087-2090.
- Brandao, L. P., et al. (2006). Platelet aggregation studies in acute experimental canine ehrlichiosis. \*Veterinary Clinical Pathology, 35\*, 78.
- Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B.C., Hancock, S. I. (1998). Sequential evaluation of dogs naturally infected with Ehrlichia canis, \*Ehrlichia chaffeensis\*, \*Ehrlichia equi\*, \*Ehrlichia ewingii\*, or \*Bartonella vinsonii\*. \*Journal of Clinical Microbiology, 36\*, 2645–2651.
- Breitschwerdt, E. B. (1999). Rickettsial Disease in Dogs. [Link](<http://nbb.Embory.edu/Saint/Rickettsial1%20disease.html>)
- Breitschwerdt, E. B. (2007). Canine and Feline Anaplasmosis. CVBD Symposium 25-28 April 2007, 7-15.

- Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Quorllo, B. A., et al. (2014). Intravascular persistence of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* DNA in the blood of a dog and two family members. *Parasites and Vectors*, 7, 298.
- Bremer, W. G., Schaefer, J. J., Wagner, E. R., et al. (2005). Transstadial and intrastadial experimental transmission of *Ehrlichia canis* by male *Rhipicephalus sanguineus*. *Veterinary Parasitology*, 131, 95–105.
- Brouqui, P., Davoust, B., Haddad, S., Vidor, E., & Raoult, D. (1991). Serological evaluation of *Ehrlichia canis* infection in military dogs in Africa and Reunion Island. *Veterinary Microbiology*, 26, 103–105.
- Buhles, W. C., Ruxsoll, D. L., & Ristic, M. (1974). Tropical Canine Pancitopenia: clinical, haematologic and serologic response of dogs to *E. canis* infection, tetracycline therapy and challenge inoculation. *Journal of Infectious Disease*, 130, 358-367.
- Burgener, I. A., Kovacevic, A., Mauldin, G. N., & Lombard, C. W. (2006). Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 277-283.
- Campell, K. L. (1990). Diagnosis and management of polycythemia in dogs. *The Compendium Continuing Education Article*, 12(4), 543-549.
- Carr, A. P., Panciera, D. L., & Kidd, L. (2002). Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 504–509.
- Casals, G., Filella, X., & Bedinin, J. L. (2007). Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. *Clinical Biochemistry*, 40, 406-1413.
- Castro, M. B., Machado, R. Z., 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.
- Cicuttin, G. L., Tarragona, E. L., De Salvo, M. N., et al. (2015). Infection with *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in two lineages of *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (Acari: Ixodidae) from Argentina. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 6, 724–729.

- Codner, E. C., & Maslin, W. R. (1992). Investigation Of renal protein loss in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 294–299.
- Codner, E. C., Caceci, T., Saunders, G. K., et al. (1992). Investigation Of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 2286–2291.
- Codner, E. C., Roberts, R. E., & Ainsworth, A. G. (1985). Atypical findings in 16 cases of canine ehrlichiosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186, 166–169.
- Cohn, L. A. (2003). Ehrlichiosis and related infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(4), 863–84.
- Costa, L. M., Rembeck, K., Ribeiro, M. F. B., Beelitz, P., Pfister, K., & Passos, L. M. F. (2007). Sero-prevalence and risk indicators for canine Ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. *The Veterinary Journal*, 174, 673–676.
- Çiftci, G., Pekmezci, D., Güzel, M., Çenesiz, S., Ural, K., Aysul, N., & Kazak, F. (2021). Determination of serum oxidative stress, antioxidant capacity and protein profiles in dogs naturally infected with Ehrlichia canis. *Acta Parasitologica*, 66(4), 1341-1348.
- Dagnone, S. A., Morais, H. S. A., Vidotto, M. C., et al. (2003). Ehrlichiosis in anemic, thrombocytopenic, or tick-infested dogs from a hospital population in South Brazil. *Veterinary Parasitology*, 117(4), 285–290.
- Dantas-Torres, F., Latrofa, M. S., Annoscia, G., et al. (2013). Morphological and genetic diversity of Rhipicephalus sanguineus sensu lato from the New and Old Worlds. *Parasites and Vectors*, 6, 213.
- Davoust, B., Bourry, O., Gomez, J., Lafay, L., Casali, F., & Leroy, E. (2006). Surveys on Seroprevalence of Canine Monocytic Ehrlichiosis among Dogs Living in the Ivory Coast and Gabon and Evaluation of a Quick Commercial Test Kit Dot-ELISA. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078, 464–469.

- 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.
- Di Nisio, M., Baudo, F., Cosmi, B., D'Angelo, A., De Gasperi, A., Malato, A., Schiavoni, M., & Squizzato, A. (2012). Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET). *Thrombosis Research*, 129, 177–184.
- Donatien, A., & Lestoquard, A. (1935). Existence en Algerie d'une rikettsia du chien. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 28, 418-419.
- Dumler, J. S. (2005). Anaplasma ve Ehrlichia Infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1063, 361-373.
- Dumler, J. S., & Walker, D. H. (2001). Tick-borne ehrlichioses. *The Lancet Infectious Diseases*, 21-28.
- Dumler, J. S., Barbet, A. F., Bekker, C. P., Dasch, G. A., Palmer, G. H., Ray, S. C., Rikihisa, Y., & Rurangirwa, R. F. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51, 2145-2165.
- Engvall, E. O., Pettersson, B., Persson, M., Artursson, K., & Johansson, K. E. A. (1996). 16S rRNA-based PCR assay for detection and identification of granulocytic Ehrlichia species in dogs, horses, and cattle. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(9), 2170–2174.
- Erdeğer, J., Sancak, A., & Ataseven, L. (2003). Köpeklerde Ehrlichia canis'in İndirekt Floresan Antikor (IFA) Testi ve Dot-ELISA ile Saptanması. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27, 767-773.
- Evans, R. J., Gruffydd-Jones, T. J., & Jones, D. R. E. (1987). Anemia in dogs. *The Veterinary Annual*, 27, 243-256.

- Evermann, F. J., Sellon, K. R., & Sykes, E. (2012). Viral, Rickettsial and Chlamydial Diseases. In: Greene CE (eds), Infectious Diseases of the Dog and Cat. Elsevier Saunders, Missouri USA, 227.
- Ewing, S. A., Roberson, W. R., Buckner, R. G., & Hayat, C. S. (1971). A new strain of Ehrlichia canis. Journal of the American Veterinary Medical Association, 159(12), 1771-4.
- Fourie, J. J., Stanneck, D., Luus, H. G., et al. (2013). Transmission of Ehrlichia canis by Rhipicephalus sanguineus ticks feeding on dogs and on artificial membranes. Veterinary Parasitology, 197, 595–603.
- Franchini, M., Lippi, G., & Manzato, F. (2006). Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Thrombosis Journal, 4, 1-9.
- Friedman, A. D., Daniel, G. K., & Qureshi, W. A. (1997). Systemic Ehrlichiosis presenting as progressive hepatosplenomegaly. Erişim: [<http://www.sma.org.htm>]. Erişim tarihi: 18.07.1997.
- George, L. M., Murphy, S. A., Ewing, B., Whitworth, L. C., Fox, J. C., & Kocan, A. A. (1998). A molecular and serologic survey of Ehrlichia canis, E. chaffeensis, and E. ewingii in dogs and ticks from Oklahoma. Veterinary Parasitology, 79, 325–339.
- Ghorbel, A., Ben Ayed, M., Diwani, E., Ghram, A., Landolsi, F., Messaadi, L., Zrelli, S., & Chabchoub, A. (2001). Incidence and seroprevalence of canine Ehrlichiosis in the Medjez El Bab region northwestern Tunisia during 1994, 1995 and 1996. Institut Pasteur de Tunis, 78(1–4), 41–47.
- Gilmour, M., Lappin, M. R., & Thrall, M. A. (1991). Investigating primary acquired pure red cell aplasia in dogs. Veterinary Medicine, December, 1194-1204.
- Gordon, W. S., Brownlee, A., Wilson, D. R., & MacLeod, J. (1932). Tick-borne fever (a hitherto undescribed disease of sheep). Journal of Comparative Pathology and Therapeutics, 45, 301-312.
- Gül, Y. (1983). Kan transfüzyonu. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi VII, 1(2), 19-26.



- Hamel, D., Silaghi, C., Knaus, M., Visser, M., Kusi, I., Rapti, D., et al. (2009). Detection of *Babesia canis* subspecies and other arthropod-borne diseases in dogs from Tirana, Albania. *Wiener klinische Wochenschrift*, 121, 3,42–5.
- Harley, L., & Langston, C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. *The Canadian veterinary journal*, 53(6), 631.
- Harrus, S., & Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An overview. *The Veterinary Journal*, 187(3), 292-296.
- Harrus, S., Bark, H., & Waner, T. (1997). Canine Monocytic Ehrlichiosis: An Update. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 19, 431–441.
- Harrus, S., Waner, T., & Bjöersdorff. (2016). Ehrlichiosis and Anaplasmosis. In: Day MJ (ed), *Arthropod-Borne Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 2nd ed. CRC Press, New York.
- Hegarty, B. C., Maggi, R. G., Koskinen, P., et al. (2012). *Ehrlichia Muris* infection in a dog from Minnesota. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1217–1220.
- Hibler, S. C., Hoskins, J. D., & Grene, C. E. (1986). Rickettsial Infections in Dogs. Part II. Ehrlichiosis & Infectious Cyclic Thrombocytopenia. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 8, 106–113.
- 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.
- Huxsoll, D. L., Hildebrandt, P. K., Nims, R. M., & Walker, J. S. (1970). Tropical canine pancytopenia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 157, 1627-1632.
- Iqbal, Z., & Rikihisa, Y. (1994). Application of the polymerase chain reaction for the detection of *Ehrlichia canis* in tissues of dogs. *Veterinary Microbiology*, 42(4), 281–287.
- Karagenç, T., Hoşgör, M., Bilgiç, H. B., Paşa, S., Kırılı, G., & Eren, H. (2005). Ege Bölgesinde Köpeklerde *E. canis*, *A. phagocytophila* ve *A. platys*' in Prevalansının Nested-PCR ile Tespiti. *Ulusal Parazitoloji Kongresi*.

- Laia, S., Joan, L., Montsant, O., Barbara, H., & Edward, B. (2006). A serological study of exposure to arthropod-borne pathogens in dogs from northeastern Spain. *Veterinary Research*, 37, 231-244.
- Lappin, M. R. (2014). Infectious Diseases. In: Nelson RW, Couto CG. (eds) *Small Animal Internal Medicine 5th Edition*. Elsevier, Missouri USA.
- Leib, M. S., & Monroe, W. E. (1997). Ehrlichiosis. *Practical Small Animal Internal Medicine*. W.B. Saunders, 864–869, Philadelphia.
- Letková, V., Mojžišová, J., Winkler, R., Čurlík, J., Letko, M., & Bajová, V. (2004). The seroprevalence of *Ehrlichia canis* in dogs in East Slovakia. *Veterinaria*, 48(3), 135–138.
- Liddell, A. M., Stockham, L. S., Scott, M. A., Sumner, J. W., Paddock, C. D., Gaudreault-Keener, M., Arens, M. Q., & Storch, G. A. (2003). Predominance of *Ehrlichia ewingii* in Missouri Dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(10), 4617–4622.
- Lin, M., Xiong, Q., Chung, M., Daugherty, S. C., Nagaraj, S., Sengamalay, N., ... & Rikihisa, Y. (2021). Comparative analysis of genome of *Ehrlichia* sp. HF, a model bacterium to study fatal human ehrlichiosis. *BMC genomics*, 22(1), 1-22.,
- Little, S. E. (2010). Ehrlichiosis and anaplasmosis in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40, 1121–1140.
- Little, S. E. (2017). Ehrlichiosis. In: Marcondes CB (eds). *Arthropod Borne Diseases*. Springer, Switzerland.
- Little, S. E., Hostetler, J., & Kocan, K. M. (2007). Movement of *Rhipicephalus sanguineus* adults between co-housed dogs during active feeding. *Veterinary Parasitology*, 150, 139–145.
- Littman, M. P. (2011). Protein-losing nephropathy in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 31-62.
- Maeda, K., Markowitz, N., Hawley, R. C., Ristic, M., Cox, D., & McDade, J. E. (1987). Human Infection with *Ehrlichia canis*, a Leukocytic Rickettsia. *The New England Journal of Medicine*, 316, 853-856.

- Maggi, R. G., Birkenheuer, A. J., Hegarty, B. C., et al. (2014). Comparison of serological and molecular panels for the diagnosis of vector-borne diseases in dogs. *Parasites and Vectors*, 7, 127.
- Matthewman, L. A., Kelly, P. J., Bobade, P. A., Tagwira, M., Mason, P. R., Majok, A., Brouqui, P., & Rouit, D. (1993). Infections with *Babesia canis* and *Ehrlichia canis* in dogs Zimbabwe. *Veterinary Record*, 133, 344-346.
- Mavromatis, K., Doyle, C. K., Lykidis, A., et al. (2006). The Genome of the obligately intracellular bacterium *Ehrlichia canis* reveals themes of complex membrane structure and immune evasion strategies. *Journal of Bacteriology*, 188, 4015–4023.
- Meinkoth, J. H., Hoover, J. P., Cowell, R. L., Tyler, R. D., & Link, J. (1989). Ehrlichiosis in a dog with seizures and non-regenerative anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(12), 1754–1755.
- Melter, O., Stehlik, I., Kinska, H., Volfova, I., Ticha, V., & Hulinska, D. (2007). Infection with *Anaplasma phagocytophilum* in a young dog: a case report. *Veterinaria Medicina*, 52(5), 207–212.
- Menn, B., Lorentz, S., & Naucke, T. J. (2010). Imported and travelling dogs as carriers of canine vector-borne pathogens in Germany. *Parasite and Vectors*, 3, 34.
- Morris, J. S., & Dunn, J. K. (1992). Hematology. In *Practice*, 67-72.
- Mylonakis, M. E., Harrus, S., & Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *The Veterinary Journal*, 246, 45-53.
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Billinis, C. D., Leontides, L. S., et al. (2004). Chronic canine ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 19 natural cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(3), 174–184.
- Nair, A. D., Cheng, C., Jaworski, D. C., et al. (2014). *Ehrlichia Chaffeensis* infection in the reservoir host (white-tailed deer) and in an incidental host (dog) Is impacted by its prior growth in macrophage and tick cell environments. *PLoS One*, 9, 109056.
- Ndip, L. M., Ndip, R. N., Esemu, S. N., et al. (2005). Ehrlichial infection in Cameroonian canines by *Ehrlichia canis* and *Ehrlichia ewingii*. *Veterinary Microbiology*, 111, 59–66.

- Neer, T. M. (1995). Ehrlichiosis update. Proceedings of the 13th Annual Congress of the American College of Veterinary Internal Medicine, San Diego, California, 822–826, USA.
- Nicholson, W. L., Allen, K. E., McQuiston, J. H., et al. (2010). The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends Parasitology*, 26, 205–212.
- Nyindo, M., Huxsoll, D. L., Ristic, M., Kakoma, I., Brown, J. L., Carson, C. A., et al. (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.
- Pantchev, N., Schaper, R., Limousin, S., Norden, N., Weise, M., & Lorentzen, L. (2009). Occurrence of *Dirofilaria immitis* and tick-borne infections caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Ehrlichia canis* in domestic dogs in France: results of a countrywide serologic survey. *Parasitology Research*, 105, 101–114.
- Paracıkoğlu, J. (2006). Rickettsia İnfeksiyonları. In: Aydın N, Paracıkoğlu J (Ed), Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). İlke Emek Yayınları, Ankara.
- Paşa, S., Ural, K., & Gültekin, M. (2017). Interpretation of Coagulation Tendency Contributing to Thrombosis in Vector-Borne Diseases (Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Leishmaniosis, and Dirofilariasis) among Dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45, 1451.
- Perez Vera, C., Kapiainen, S., Junnikkala, S., Aaltonen, K., Spillmann, T., & Vapalahti, O. (2014). Survey of selected tick-borne diseases in dogs in Finland. *Parasite and Vectors*, 7, 285.
- Płoneczka, K., & Śmiełowska-Łoś, E. (2003). Występowanie przeciwciał swoistych dla *Ehrlichia canis* u psów z terenu południowo-zachodniej Polski. *Medicinaria Weterinaria*, 59(11), 1005–1008.
- Portman, M. A., Standaert, T. A., & Ning, X. (1995). Relation of myocardial oxygen consumption and function to high energy phosphate utilization during graded hypoxia and reoxygenation in sheep in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2134.

- Pretorius, A. M., & Kelly, P. J. (1998). Serological survey for antibodies reactive with *Ehrlichia canis* and *E. chaffeensis* in dogs from the Bloemfontein area, South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 69(4), 126-128.
- Price, J. E., & Sayer, P. D. (1983). Canine ehrlichiosis. In: Kirk RW (Ed), *Current Veterinary Therapy VIII*. WB Saunders Co, 1197–1202, Philadelphia.
- Pusterla, N., Pusterla, J. B., Deplazes, P., Wolfensberger, C., Ller, W. M., Rauf, A. H., Reusch, C., & Lutz, H. (1998). Seroprevalence of *Ehrlichia canis* and of Canine Granulocytic Ehrlichia Infection in Dogs in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(12), 3460–3462.
- Qurollo, B. A., Davenport, A. C., Sherbert, B. M., Grindem, C. B., Birkenheuer, A. J., & Breitschwerdt, E. B. (2013). Infection with Panama Mountain Ehrlichia sp. in a Dog with Atypical Lymphocytes and Clonal T-Cell Expansion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1251-1255.
- R., Sanna, G., Cillara, M. G., Tola, S., Ximenes, L., Pinnarapaglia, M. L., & Masala, G. (2003). Ehrlichiosis and Rickettsiosis in a Canine Population of Northern Sardinia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 990, 126–130.
- Rand, M. S. (1996). *Infectious Disease of Cats and Dogs*. University of Arizona. Retrieved from [http://Microvet.arizona.edu...s/MIC443/notes/rand/cat\\_dog.htm](http://Microvet.arizona.edu...s/MIC443/notes/rand/cat_dog.htm), p: 20-21.
- Rar, V., & Golovljova, I. (2011). Anaplasma, Ehrlichia, and “Candidatus Neoehrlichia” bacteria: Pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(8), 1842-1861.
- Rikihisa, Y. (1991). The tribe Ehrlichiae and ehrlichial diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 4, 286-308.
- Rikihisa, Y., Ewing, S. A., Fox, J. C., Siregar Pasaribu, F. H., & Malûle, B. M. (1992). Analyses of *Ehrlichia canis* and Canine Granulocytic Ehrlichia infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 143-149.
- Ristic, M., & Holland, C. J. (1993). Canine ehrlichiosis. In Z. Woldehiwet & M. Ristic (Edt), *Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals* (pp. 169–186). Pergamon Press.

- Ristic, M., & Woldehiwet, Z. (Eds). (1993). *Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals*. Pergamon Press.
- Rodriguez-Vivas, R. I., Albornoz, R. E. F., & Bolio, G. M. E. (2005). Ehrlichia canis in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors. *Veterinary Parasitology*, 127, 75–79.
- Sainz, A., Roura, X., Miro, G., Estrada-Pena, A., Kohn, B., Harrus, S., & Solano-Gallego, L. (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites and Vectors*, 8(75).
- Serakides, R. (2010). Sistema urinário. In Santos, R. L., & Alessi, A. C. (Eds.), *Patologia veterinária* (pp. 291-336). Roca.
- Silva, L., Pinho, F., Prianti, M., Braga, J. F., Pires, L. V., França, S. A., & Silva, S. M. (2016). Renal histopathological changes in dogs naturally infected with Ehrlichia canis. *Braz J Vet Pathol*, 9(1), 2-15.
- Skotarczak, B. (2003). Canine ehrlichiosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 10, 137–141.
- Skyes, J. E. (2017). Ehrlichiosis, Anaplasmosis, Rocky Mountain Spotted Fever, And Neorickettsiosis. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Cote (Eds), *Textbook Of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat* (8th ed). Elsevier.
- Smith, B. (1990). *Large Animal Internal Medicine*. The CV. Mosby Company.
- Smith, R. D., Ristic, M., Huxsoll, D. L., & Baylor, R. A. (1975). Platelet kinetics in canine ehrlichiosis: evidence for increased platelet destruction as the cause of thrombocytopenia. *Infection and Immunity*, 11, 1216–1221.
- Smith, R. D., Sells, D. M., Stephenson, E. H., et al. (1976). Development of Ehrlichia canis, causative agent of canine ehrlichiosis, in the tick Rhipicephalus sanguineus and its differentiation from a symbiotic Rickettsia. *American Journal of Veterinary Research*, 37, 119–126
- Sodikof, C. H. (1995). *Laboratory Profiles of Small Animal Disease: A Guide to Laboratory Diagnosis* (2nd ed). Mosby.

- Solano-Gallego, L., Trotta, M., Razia, L., & Furlanello, T. (2006). Molecular survey of Ehrlichia canis and Anaplasma phagocytophilum from blood of dogs in Italy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078, 515–518.
- Starkey, L. A., Barrett, A. W., Chandrashekar, R., et al. (2014). Development of antibodies to and PCR detection of Ehrlichia spp. in dogs following natural tick exposure. *Veterinary Microbiology*, 173, 379–384.
- Stillman, B. A., Monn, N., Liu, J., et al. (2014). Performance of a commercially available in-clinic ELISA for detection of antibodies against Anaplasma phagocytophilum, Anaplasma platys, Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis, Ehrlichia ewingii, and Dirofilaria immitis antigen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245, 80-86.
- Stüben, J. (2004). Investigations on the Prevalence of Ehrlichiosis and Babesiosis in Dogs in Namibia with Special Consideration of the Housing Conditions (Doctoral dissertation, Freie Universität Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit des Fachbereiches Veterinärmedizin, Berlin, Germany).
- 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.
- Suto, Y., Suto, A., Inokuma, H., Obayashhi, H., & Hayashi, T. (2001). First confirmed canine of Ehrlichia canis infection in Japan. *Veterinary Record*, 148, 809-811.
- Tangner, C. H. (1982). Transfusion therapy for the dog and cats. *The Compendium Continuing Education Article*, 4(6), 521-527.
- Troy, G. C., Vulgamott, J. C., & Turnwald, G. H. (1980). Canine ehrlichiosis: A retrospective study of 30 naturally occurring cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 16, 181-187.
- Tsachev, I., Kontos, V., Zarkov, I., & Krastev, S. (2006). Survey of antibodies reactive with Ehrlichia canis among dogs in South Bulgaria. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 157(10), 481-485.
- Tuna, E. (2008). Trombositopenili köpeklerde Ehrlichia canis ve Babesia canis enfeksiyonlarının prevalansı.

- Turgut, K. (2000). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçivanlar Basımevi*. ISBN: 975-94595-1-5.
- Unver, A., Ohashi, N., Tajima, T., Stich, R., Grover, D., & Rikihisa, Y. (2001). Transcriptional analysis of p30 major outer membrane multigene family of *Ehrlichia canis* in dogs, ticks, and cell at different temperatures. *Infection and Immunity*, 69, 6172–6178.
- Waner, T. (2008). Hematopathological changes in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *Israel Journal of Veterinary Journal*, 63(1).
- Waner, T., & Harrus, S. (2000). Anemia of inflammatory disease. In B. F. Feldman, J. G. Zinkl, & N. C. Jain (Eds), *Schalm's Veterinary Hematology* (5th ed., pp. 205–209). Lippincott Williams & Wilkins.
- Waner, T., Harrus, S., & Bark, H. (1997). Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Veterinary Parasitology*, 69, 307–317.
- Waner, T., Keysary, A., Bark, H., Sharabani, E., & Harrus, S. (1999). Canine monocytic ehrlichiosis: an overview. *Israel Journal Of Veterinary Medicine*, 54, 103-107.
- Waner, T., Rosner, M., Harrus, S., Naveh, A., Zass, R., & Keysar, A. (1996). Detection of ehrlichial antigen in plasma of beagle dogs with experimental acute *Ehrlichia canis* infection. *Veterinary Parasitology*, 63, 331–335.
- Watanabe, M., Okuda, M., Tsuji, M., & Inokuma, H. (2004). Seroepidemiological study of canine ehrlichial infections in Yamaguchi prefecture and surrounding areas of Japan. *Veterinary Parasitology*, 124, 101–107.
- Wehner, A., Hartmann, K., & Hirschberger, J. (2008). Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Veterinary Record*, 162(5), 141-147.
- Weiss, D. J. (1992). Uniform evaluation and semiquantitative reporting of hematologic data in veterinary laboratories. *Veterinary Clinical Pathology*, XIII(II), 27-31.
- Winter, A., & Clarkson, M. (1992). Anemia in lambs and kids caused by feeding cow colostrum. *In Practice*, November, 283-286.



Yabsley, M. J., Norton, T. M., Powell, M. R., & Davidson, W. R. (2004). Molecular and serologic evidence of tick-borne Ehrlichiae in three species of lemurs from St. Catherines Island, Georgia, USA. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 35(4), 503–509.

Yağcı, B. B., Yasa Duru, S., Yıldız, K., Öcal, N., & Gazyağcı, A. N. (2010). The spread of canine monocytic ehrlichiosis in Turkey to central Anatolia. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 65(1), 15-18.

Zhang, X. F., Zhang, J. Z., Long, S. W., et al. (2003). Experimental Ehrlichia chaffeensis infection in beagles. *Journal of Medical Microbiology*, 52, 1021–1026.

# EKLER

## EK-1

### AYDIN ADÜ- HADYЕК raporı



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



Aydın, 18.08.2022

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı VI. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2022/85  
**Proje Başlığı** : Ehrlichosisli Köpeklerde Mikrolbuminuri ile Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişkinin Araştırılması  
**Proje Yürütücüsü** : Serdar PAŞA  
**Proje Ekibi** : Eyüp Can ÖZKILIÇ

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

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

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.**

Prof. Dr. Murat SARIERLER  
Başkan

(Yıllık İzinli)

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder  
ÜSTÜNDAĞ  
Üye

Hidayet YAMAN  
Serbest Vet. Hek. Üye

Prof. Dr. M. Diñer BİLGİN  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ  
Üye

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

Eda Duygu

Prof. Dr. Turhan DOST  
Üye

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

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

Şenay TEKİNBAŞ  
HAYTAP Üye.

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

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

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Ehrlichiosisli Köpeklerde Mikroalbuminüri İle Hematolojik Parametreleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” 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.

**Eyüp Can ÖZKILIÇ**

**.././2024**

