



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

LEISHMANIASİSLİ KÖPEKLERDE
TROMBOMODULİN VE ENDOTELİN-1
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UBEYDE ATEŞ

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.27



BALIKESİR

2026

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LEISHMANIASİSLİ KÖPEKLERDE TROMBOMODULİN VE
ENDOTELİN-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UBEYDE ATEŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. UĞUR AYDOĞDU

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.27

BALIKESİR

2026

T.C.



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde
Ubeyde ATEŞ tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Leishmaniasisli Köpeklerde Trombomodulin ve Endotelin-1 Düzeylerinin
Değerlendirilmesi”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/01/2026

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Erdoğan UZLU
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Uğur AYDOĞDU
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 10 /02/2026 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

10/02/2026

İmza

Ubeyde ATEŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her aşamada yol gösterici desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Uğur AYDOĞDU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında sağladığı katkılar, eleştirel bakış açısı ve sabrı bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük rol oynamıştır. Eğitim ve tez süreci boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel katkıları ve değerli önerileriyle destek olan, başta Araştırma Görevlisi Bilge Kaan ÜNAL'a ve tüm Anabilim Dalı üyelerine teşekkür ederim. Her koşulda yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, hem meslektaşım hem yol arkadaşım olan Veteriner Hekim Berra AYDIN'a süreç boyunca göstermiş oldukları anlayış, sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Köpeklerde Leishmaniasis	3
2.1.1. Morfoloji	3
2.1.2. Yaşam Döngüsü.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	6
2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	7
2.1.5. Patogenez	9
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.7 Tedavi	12
2.2. Vaskülit.....	13
2.2.1 Endotelin-1 (ET-1)	14
2.2.2 Trombomodulin (TM)	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	19
4. BULGULAR	20
4.1. Köpeklere Ait Tanımlayıcı Veriler	20
4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	24
4.3. Vasküler Hasar Biyobelirteçleri	26
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	42

EKLER.....	43
EK-1: T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onay Belgesi.....	43

ÖZET

LEISHMANIASİSLİ KÖPEKLERDE TROMBOMODULİN VE ENDOTELİN-1 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada leishmaniasis tanısı konulan köpeklerde endotel hasarının değerlendirilmesine yönelik olarak endotelin-1 ve trombomodulin düzeyleri incelenmiştir. Çalışma kapsamında leishmaniasis tanısı konulan 18 köpek ile klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu sağlıklı olduğu tespit edilen 10 köpek değerlendirilmiştir. Tüm olgularda tam kan sayımı yapılmış; serum endotelin-1 ve trombomodulin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş ve sonuçlar istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre leishmaniasisli köpeklerde endotelin-1 seviyesi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) derecede artmıştır. Ancak trombomodulin seviyesi açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Ayrıca leishmaniasisli köpeklerdeki eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCH ve MCHC değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde ($p<0,05$) düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, leishmaniasisli köpeklerde endotelin-1 seviyesindeki artış vasküler endotel hasarın ortaya çıktığını göstermiştir. Leishmaniasis'li köpeklerde endotel hasarın belirlenmesinde endotelin-1'in trombomoduline göre daha iyi bir biyobelirteç olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca köpeklerde leishmaniasis'in belirgin hematolojik değişikliklere neden olduğu da ortaya konuştur.

Anahtar Kelimeler: Endotelin-1, Hematolojik parametreler, Köpek, Leishmania, Trombomodulin,

ABSTRACT

EVALUATION OF THROMBOMODULIN AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN DOGS WITH LEISHMANIASIS

In this study, the levels of endothelin-1 and thrombomodulin were investigated to evaluate endothelial damage in dogs diagnosed with leishmaniasis. The study included 18 dogs diagnosed with leishmaniasis and 10 clinically and laboratory-confirmed healthy dogs as controls. Complete blood counts were performed in all cases; serum endothelin-1 and thrombomodulin levels were measured using the ELISA method, and the results were evaluated through statistical analyses.

According to the findings, endothelin-1 levels were significantly ($p=0.003$) increased in dogs with leishmaniasis compared to the control group. However, no statistically significant difference was observed between the two groups in terms of thrombomodulin levels. In addition, erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, MCH, and MCHC values were found to be significantly lower in dogs with leishmaniasis compared to the control group.

In conclusion, the increase in endothelin-1 levels in dogs with leishmaniasis demonstrated the occurrence of vascular endothelial damage. It was evaluated that endothelin-1 may be a better biomarker than thrombomodulin in determining endothelial damage in dogs with leishmaniasis. Furthermore, it was revealed that leishmaniasis causes significant hematological changes in dogs.

Keywords: Dog, Endothelin-1, Hematological parameters, Leishmania, Thrombomodulin.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRT	: Kapiller Geri Dolum Süresi
DAT	: Direkt Aglütinasyon Testi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECE	: Endotelin Çevirici Enzim
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay
ET-1	: Endotelin-1
ETA	: Endotelin-A
ETB	: Endotelin-B
İFAT	: İndirekt Floresan Antikor Testi
KL	: Kutanöz Leishmania
MKL	: Mukokutanöz Leishmania
NO	: Nitrik Oksit
PCR	: Polymerase Chain Reaction
TM	: Trombomodulin
VL	: Visseral Leishmania

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 2.1.** *Leishmania*'nın Morfolojik Formları. (A) Amastigot, (B) Promastigot..... 4
- Şekil 2.2.** *Leishmania infantum* Yaşam Döngüsü 5
- Şekil 2.3.** *L. infantum*'un Yaşam Döngüsü ve Köpeklerde Kum Sineği Üzerindeki Kanıtlanmış ve Kanıtlanmamış Bulaşma Yollarına Dair Göstergeler 6
- Şekil 2.4.** Köpek Leishmaniasisinin Klinik Belirtileri. (A) Lenfadenopati, Genişlemiş Popliteal Lenf Dügümü. (B) Onikogrifozis. (C) Sekonder Nodüler Lezyonlar. (D) Sebore, Deskuamasyon, Hipopigmentasyon ve Lokalize Alopesi. (E) Mukokutanöz Lezyon (Ok), Blefarit, Kutanöz Hipopigmentasyon ve Sekonder Ülseratif Kutanöz Lezyonlar. 8
- Şekil 2.5.** Leishmaniasisli Köpeklerde Görülen Farklı Deri Lezyonları: (A) Eksfoliyatif Perioküler Alopesi ve Blefarit; B) Ülseratif Nazal Mukokutanöz Lezyonlar; C) İnguinal Bölgede Papüler Dermatit; D) Burun Kenarında Nodüler Krater Benzeri Lezyonlar; E) Patinin Plantar Yüzeyinde ve Parmak Aralarında Ülseratif Eritemli Lezyonlar; F) Onikogrifoz..... 8
- Şekil 2.6.** Leishmaniasisli Köpeklerde Görülen Bazı Klinik Belirtiler: (A) Epistaksis; (B) İki Taraflı Üveit ve Korneal Opasite (C) Purulent Konjuktivit ve Blefarit (D) Arka Bacakta Eksfoliyatif Alopesi ve Popliteal Lenfadenomegali (E) Belirgin Kaşeksi 9
- Şekil 2.7.** (A) Klinik Leishmaniosisli Bir Köpeğin Reaktif Lenf Dügümünden Alınan İnce İğne Aspiratında Hücre Dışı Amastigotların Çekirdeği (N) ve Kinetoplastı (K) (Oklar) (X100, Diff-Quick Boyası); (B) Klinik Leishmaniosisli Bir Köpeğin Reaktif Lenf Dügümünden Alınan İnce İğne Aspiratında Yüksek Sayıda Hücre İçi ve Hücre Dışı *Leishmania* Amastigotları (X100, Modifiye Giemsa Boyası). 11
- Şekil 3.1.** Canine Entothelin-I ve Canine Trombomodulin ELISA Kitleri 18
- Şekil 3.2.** Spektrofotometre Cihazı..... 19
- Şekil 4.1.** Leishmaniasisli Köpeklerin Irk Dağılımı 21
- Şekil 4.2.** Kontrol Grubu Köpeklerin Irk Dağılımı..... 21
- Şekil 4.3.** Leishmaniasisli Köpeklerin Cinsiyet Dağılımı..... 22

Şekil 4.4. Kontrol Grubu Köpeklerin Cinsiyet Dağılımı	22
Şekil 4.5. Leishmaniasisli Köpeklerin Yaş Dağılımı.....	23
Şekil 4.6. Kontrol Grubu Köpeklerin Yaş Dağılımı.....	24

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Leishmaniasis ve Sağlıklı Köpeklere Ait Tanımlayıcı Veriler.....	20
Tablo 4.2. Leismaniasis ve Sağlıklı Köpeklerin Klinik Muayene Bulguları (Mean±SEM).....	24
Tablo 4.3. Leismaniasis ve Sağlıklı Köpeklerin Hematolojik Analiz Sonuçları.	25
Tablo 4.4. Leismaniasis ve Sağlıklı Köpeklerin Endotelin-1 ve Trombomodulin Analiz Sonuçları (Mean±SEM)..	26

1. GİRİŞ

Leishmaniosis, memelilerin zorunlu intrasellüler parazitleri olan *Leishmania* cinsi protozoaların neden olduğu, birçok omurgalı konakta gözlenen zoonoz karakterli bir hastalıktır (Aydenizöz ve ark., 2010; Doygun ve Akkan, 2023; İça, 2004; İça ve ark., 2008; Ünlü ve ark., 2019). Türkiye dahil olmak üzere birçok ülkede insan ve hayvan sağlığı bakımından önemli sorunlar teşkil etmektedir (Düzbeyaz ve ark., 2016). Esas olarak enfekte tatarcık sinekleri (*Phlebotomus* veya *Lutzomyia*) tarafından bulaşarak bazı organlara yerleşir (İça, 2004; Ünlü ve ark., 2019; Doygun ve Akkan, 2023). Nadir olarak gözlenen diğer bulaşma örnekleri ise kan nakli, organ transplantasyonu, çiftleşme ve anneden yavruya transplasental yoldur (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025; Turchetti ve ark., 2014; Latrofa ve ark., 2016; Franssen ve ark., 2022). En fazla tropik bölgelerde bulunan bu hastalık iklim değişiklikleri, küresel ısınma ve seyahat eden köpekler ile farklı bölgelere de yayılmıştır (Aytuğ, 2019).

Doğada kertenkelelerde ve memelilerde görülen hastalığın insan dışında en fazla gözleendiği tür köpeklerdir (Doygun ve Akkan, 2023; İça, 2004). Kediler, kemirgenler, yabani kanideler ise rastlantısal konaklar olarak gözlenebilir (Aytuğ, 2019). Köpekler, klinik olarak hastalığa yakalanmakla birlikte, insanlar başta olmak üzere diğer memeliler için hastalığın taşıyıcısı olması açısından veteriner hekimlik ve halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Ölümle de sonuçlanabilen bu hastalık köpeklerde ciddi sorunlara sebep olabilmektedir (Doygun ve Akkan, 2023; İça, 2004; İça ve ark., 2008; Voyvoda ve ark., 2004;). İlerleyen olgularda böbrek bozuklukları, şiddetli deri erozyonları ve kanama bozuklukları oluşturabilir (Colella ve ark., 2019). Leishmaniasisli köpeklerde peteşi, kanlı ülserler ve özellikle epistaksis (burun kanaması) gibi kanama bozuklukları sık görülür (Pugliese ve ark., 2006).

Modern veteriner hekimlikte tanı, erken tanı veya prognozu belirlemek amacıyla bazı biyobelirteçler kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Kan ve kanama ile ilişkili hastalıklarda, vasküler hasarın değerlendirilmesinde kullanılan

biyobelirteçlerden olan endotelin-I ve trombomodulin, vasküler hasar ve kanama bozuklukları oluşturabilen leishmaniasis hastalığının tanı ve prognozunda köpekler için faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir olma potansiyeli dikkat çekmektedir.

Endotelin-I kan damarlarının iç duvarlarını kaplayan endotel hücreleri tarafından üretilen, iskemi, hasar veya yangı durumunda salınan güçlü damar düz kas kasıcıları olarak tanımlanan bir peptittir.

Trombomodulin ise damar endotelyumunda bulunan ve trombine yüksek afinite gösteren antienflamatuvar, antikoagulan ve antifibrotik özellikleri sergileyen bir membran glikoproteinidir. Bu özellikleri sayesinde vasküler homeostazın korunmasında kritik rol oynamaktadır.

Sunulan bu tezde, leishmania ile enfekte köpeklerde vasküler hasar biyobelirteçlerinden Endotelin-I ve Trombomodulin seviyelerindeki değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Leishmaniasis vakalarında bu biyobelirteçlerin değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı, evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve hastalığın seyrinin objektif olarak değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir.

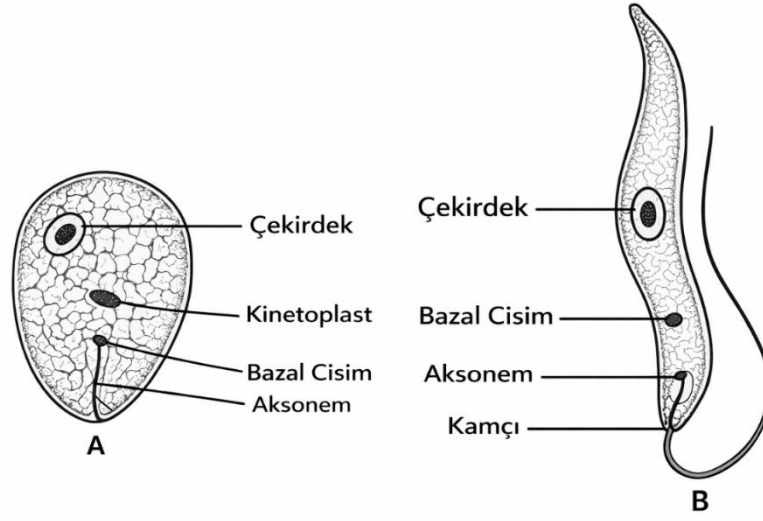
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Köpeklerde Leishmaniasis

Leishmaniasis, *Leishmania* türlerine ait protozoonların neden olduğu, tatarcık (*phlebotomus spp.*) vektörleri aracılığıyla birçok omurgalı konağa bulaşabilen zoonotik karakterli bir sistemik hastalıktır. Doğada insanlar dışında en yaygın görüldüğü memeli türü köpeklerdir. Diğer memeliler için hastalığın rezervuarı olmakla birlikte klinik olarak hastalığa yakalanmaları ve ölüme kadar giden ciddi problemlere yol açması açısından köpekler önem taşımaktadır (İça, 2004).

2.1.1 Morfoloji

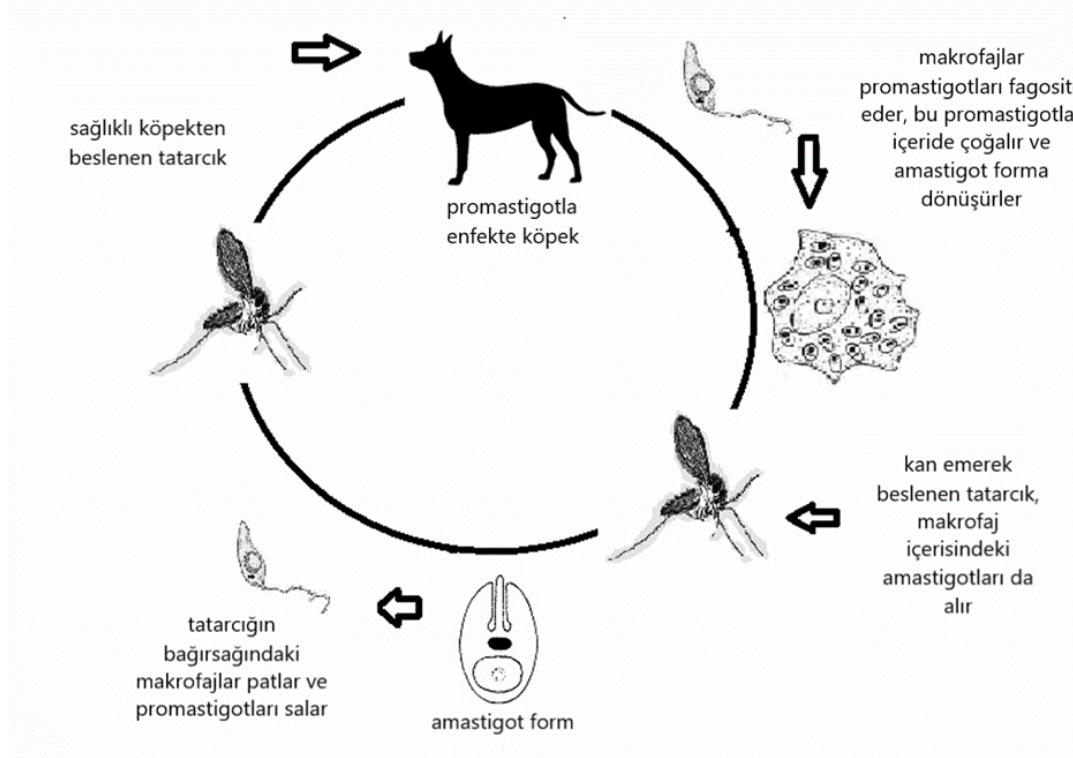
Parazit amastigot ve promastigot olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Amastigotlar, yaklaşık 3-5 μm uzunluğunda, küçük, yuvarlak ya da oval yapılardır. Kamçıları yoktur ve enfekte olmuş omurgalı konakların monositleri, lökositleri/makrofajları ve endotel hücreleri içinde bulunurlar (Bogitsh ve ark., 2013). Renksizdirler, homojen bir sitoplazmaya sahiptirler ve zar ile çevrilidirler. Büyük bir çekirdekleri ve küçük bir kinetoplastları vardır. Promastigotlar, vektörlerin sindirim sisteminde bulunur. Uzunlukları yaklaşık 2.5 μm , genişlikleri ise 1.5-3.5 μm arasında değişir (Şekil 2.1) (Parija, 2016).



Şekil 2.1. *Leishmania*'nın morfolojik formları. (A) Amastigot, (B) Promastigot.
(Paramanik, 2023).

2.1.2 Yaşam Döngüsü

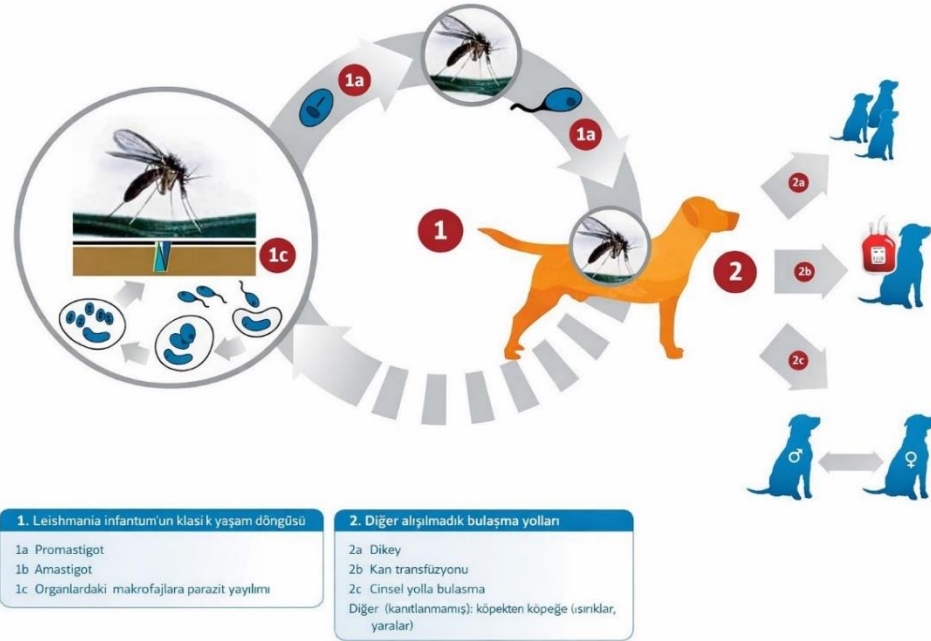
Leishmania türlerinin yaşam döngüsü Phlebotominae alt familyasına ait tatarcık vektörleri ile konak arasında birbirini takip eden düzenli bir süreçten oluşmaktadır. Heteroksen gelişim gösteren *leishmania* protozoonlarının biyolojik aktarımını eski dünyada phlebotomus ve yeni dünyada lutzomyia cinsine ait tatarcıklar gerçekleştirmektedir. Parazit, iki ana morfolojik formda bulunur: amastigot ve promastigot. Amastigot formu omurgalı konakta, promastigot formu ise omurgasız konakta görülür. Enfekte vektörler, kan emme sırasında promastigotları konakçıya aktarır, bu promastigotlar konakçının makrofaj ve makrofaj benzeri hücreleri tarafından fagosite edilir, daha sonra parazitofor vakuol içerisinde gelişmeye başlar ve amastigot formuna dönüşür. Daha sonrasında ikiye bölünme yoluyla sürekli olarak çoğalır (Şekil 2.2) (Ayele ve Seyoum, 2016; İça, 2004; Perk ve ark., 2020; Schaer ve Gaschen, 2023).



Şekil 2.2. *Leishmania infantum* yaşam döngüsü

(Kaszak ve ark., 2015).

Parazit sindirim kanalının farklı kısımlarındaki değişen koşullara uyum sağlamak amacıyla tatarcık vektörünün sindirim kanalında birkaç morfolojik form oluşturmaktadır. Enfekte konaklardan kan emen vektörler makrofajlarla birlikte amastigotları da alır. Mideye ulaşan makrofajlar burada parçalanarak amastigot formların serbest kalmasını sağlar. Serbest kalan amastigotlar uzar ve kamçı geliştirerek promastigot halini alır. Bölünerek çoğalan promastigotlar ön mideye ve özefagusu ilerler. Özefagusu ulaşan promastigotlar enfektif yapıya sahiptir ve uzun kamçıları, sivri ve dar arka uçlarıyla diğer promastigot formlarından ayrılırlar. Promastigotların vektörün ağız organeline ulaşmasıyla döngü tamamlanır (Şekil 2.3) (İça, 2004).



Şekil 2.3. *L. infantum*'un yaşam döngüsü ve köpeklerde kum sineği üzerindeki kanıtlanmış ve kanıtlanmamış bulaşma yollarına dair göstergeler (Solano-Gallego ve ark., 2011).

2.1.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

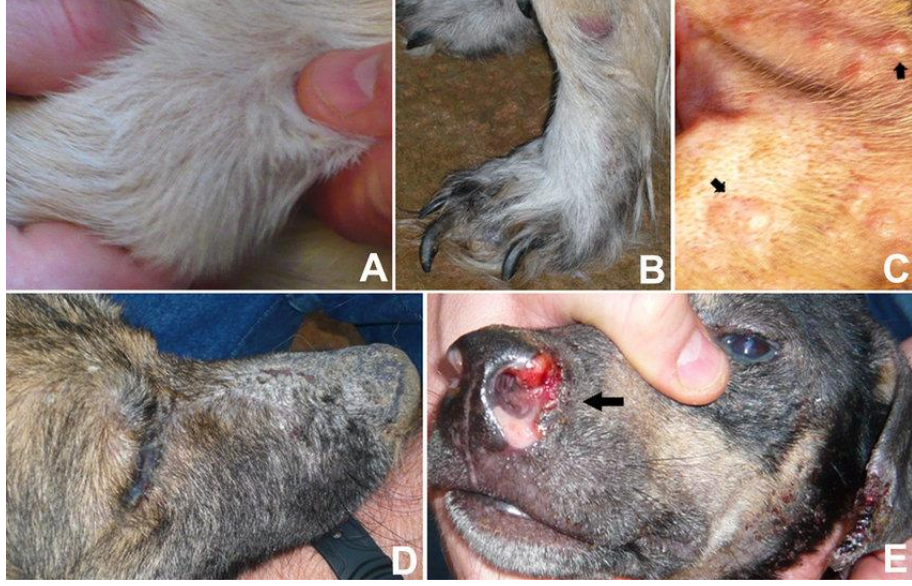
Leishmania, *Trypanosomatidae* familyasına ait kamçılı ve hücre içi bir protozoondur (Gramiccia ve Gradoni, 2005; Doymun ve Akkan, 2023). Vektörlüğünü phlebotomus türleri yapmaktadır. Birçok *leishmania* türü bildirilmiş olup ülkemizde köpeklerde klinik enfeksiyon meydana getiren ve en sık rastlanan *Leishmania* türü *L. infantum*'dur (Gramiccia ve Gradoni, 2005; İça, 2004). *Leishmania infantum*, köpeklerde visseral leishmaniasis'in başlıca etkenidir ve özellikle Akdeniz Havzası, Orta Doğu, Kuzey Afrika, Güney Amerika ve Asya'nın bazı bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Köpekler bu parazitin doğal rezervuarı olarak kabul edilir. (Solano-Gallego ve ark., 2011). Brezilya gibi Güney Amerika ülkelerinde enfeksiyon oranları %20–30 arasında değişmektedir ve özellikle kırsal alanlarda daha yaygındır (Dantas-Torres, 2007). Akdeniz ülkelerinde ise bazı bölgelerde seropozitiflik %30'un üzerine çıkabilmektedir (Baneth ve ark., 2008). *Leishmania infantum* Türkiye'yi de içine alan tüm Akdeniz kıyılarında görülmektedir. Türkiye'de özellikle Ege ve Akdeniz bölgelerinde seropozitiflik %10–20 arasında değişmektedir (İça, 2004). İklim değişikliği gibi çevresel faktörler, vektörlerin daha önce görülmeyen bölgelere yayılmasına neden olmaktadır (Naucke ve Lorentz, 2012). Bunun dışında, kan

transfüzyonu, vertikal bulaşma (anne-yavru) ve cinsel yolla bulaşma gibi vektör dışı yollar da enfeksiyonun yayılmasında rol oynar. Asemptomatik enfekte köpekler, hastalığın sessiz taşıyıcıları olarak enfeksiyonun yayılmasında kritik öneme sahiptir (Baneth ve ark., 2008; Dantas-Torres, 2007; Depaquit ve ark., 2005; Maia ve Campino, 2008; Solano-Gallego ve ark., 2011).

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

İnkübasyon periyodu 2 ila 8 ay arasında değişmekle birlikte yıllar boyu devam edebilir ve bu süreçte parazit vücutta yayılmayı sürdürür. Bu sebeple Leishmaniasis semptomları gösteren birçok köpek orta yaşlı olarak gözlenir. Klinik bulgular enfeksiyondan 3-7 ay sonra görülebilir (Aytuğ, 2019; Ünlü ve ark., 2019).

Leishmaniasis 3 farklı formda gözlenmektedir. Bunlar; visseral (VL), kutanöz (KL) ve mukokutanöz (MKL) formlarıdır (Doğun ve Akkan, 2023). VL, Leishmaniasis'in en yaygın formudur ve subklinik bir enfeksiyon veya ölümcül derecede ciddi bir hastalık olarak kendini gösterebilir (Aytuğ, 2019; Gültekin ve ark., 2017). Köpeklerde VL'nin en fazla gözlenen klinik semptomları alopesi, ekfoliyatif dermatit, nazal hiperkeratoz, onikogrifozis gibi deri lezyonları ve lenfadenopati (Şekil 2.4-2.6). Bu semptomlara ek olarak iştah azalması ve zayıflama, kas güçsüzlüğü, nefritis ve glomerulonefritisle ortaya çıkan böbrek yetmezliğine bağlı olarak poliüri, polidipsi ve kusma, mukopurulent ve purulent eksudatla karakterize konjunktivitis, keratit gibi oküler bozukluklar da yaygın olarak bulunur. Burun mukozasında, trombositopeniye ve ülserlere bağlı olarak epistaksis gözlenebilir (Şekil 2.4-2.6). İlerleyen olgularda nörolojik belirtiler de ortaya çıkabilir. Klinik semptom gösteren köpeklerde en fazla görülen ölüm sebebi böbrek yetmezliği olarak belirlenmiştir (Aytuğ, 2019; İça, 2004, Ribeiro ve ark, 2018; Schaer ve Gaschen, 2023; Ünlü ve ark. 2019). Hafif ve rejeneratif olmayan anemi, hiperproteinemi, hiperglobulinemi, hipoalbuminemi ve proteinüri yaygın gözlenen laboratuvar parametrelerindedir. Bunlara ek olarak karaciğer ve böbrek enzimlerinde artışlar görülebilmektedir (Aytuğ, 2019; Gültekin ve ark., 2017).



Şekil 2.4. Köpek leishmaniasisinin klinik belirtileri. (A) lenfadenopati, genişlemiş popliteal lenf düğümü. (B) Onikogrifozis. (C) Sekonder nodüler lezyonlar. (D) Sebore, deskuamasyon, hipopigmentasyon ve lokalize alopesi. (E) Mukokutanöz lezyon (ok), blefarit, kutanöz hipopigmentasyon ve sekonder ülseratif kutanöz lezyonlar (Barroso ve ark., 2015).



Şekil 2.5. Leishmaniasisli köpeklerde görülen farklı deri lezyonları: (A) Eksfoliyatif perioküler alopesi ve blefarit; B) Ülseratif nazal mukokutanöz lezyonlar; C) İnguinal bölgede papüler dermatit; D) Burun kenarında nodüler krater benzeri lezyonlar; E) Patinin plantar yüzeyinde ve parmak aralarında ülseratif eritemli lezyonlar; F) Onikogrifoz (Solano-Gallego ve ark., 2011).



Şekil 2.6. Leishmaniasisli köpeklerde görülen bazı klinik belirtiler: (A) Epistaksis; (B) İki taraflı üveit ve korneal opasite (C) Purulent konjunktivit ve blefarit (D) Arka bacakta ekfoliyatif alopesi ve popliteal lenfadenomegali (E) Belirgin kaşeksi (Solano-Gallego ve ark., 2011).

2.1.5. Patogenez

Enfekte dişi tatarcık sineklerinin köpekten kan emmesini takiben leishmania promastigotları konağa aktarılır. Konağa ulaşan promastigotlar, makrofajlar tarafından fagosite edilir ve burada amastigot forma dönüşür, hücre içerisinde çoğalmaya başlar. Enfekte makrofajların parçalanmasıyla çevre dokulara yayılır ve lenf sistemi aracılığıyla sistemik dolaşıma geçer (Baneth ve ark., 2008; Solano-Gallego ve ark., 2009).

Parazitlerin yayılmasıyla birlikte başta dalak, karaciğer, lenf düğümleri, kemik iliği ve böbrekler olmak üzere birçok organ etkilenir. Dalakta ve karaciğerde makrofaj infiltrasyonu, hiperplazi oluşumu gözlenirken, kemik iliğinde eritropoez baskılanması nedeniyle normositik normokromik anemi gelişebilir. Böbreklerde ise immun kompleks birikimi sonucu glomerülo nefrit meydana gelir; bu durum

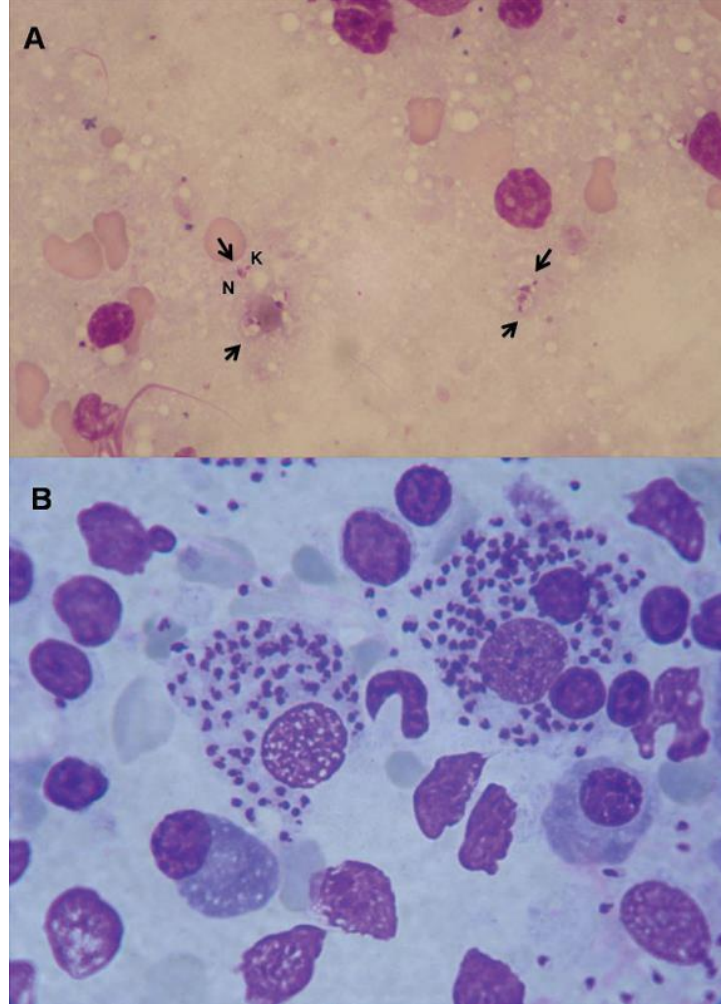
proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (Paltrinieri ve ark., 2010; Santos ve ark, 2020).

Köpeğin bağışıklık sistemi enfeksiyona karşı iki farklı yanıt geliştirebilir. Hücrel immün yanıtın baskın olduğu Th1 (hücrel yanıt) tipi yanıtta, IFN- γ ve IL-12 gibi sitokinler aracılığıyla makrofajlar aktive edilir ve parazitler nitrit oksit (NO) üretimiyle öldürülür. Bu yanıt başarılı olduğunda enfeksiyon subklinik olarak kalabilir. Ancak Th2 (humoral yanıt) tipi yanıt baskın hale geldiğinde IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ön plana çıkar, yüksek düzeyde antikor üretimi olur ancak bu antikorlar paraziti ortadan kaldırmakta yetersiz kalır. Sonuç olarak, immün kompleksler birikerek vaskülit, artrit ve glomerülonefrit gibi sekonder patolojik durumlara yol açabilir (Baneth ve ark., 2008; Solano-Gallego ve ark., 2011).

2.1.6. Tanı

Hastalıktan etkilenmiş köpeğin klinik görünümü tanı açısından fikir verebilir; ancak tanının doğrulanması gereklidir. Leishmania enfeksiyonunun varlığını doğrulamak için günümüzde üç temel tanı yöntemi kullanılmaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2011).

Parazitolojik yöntemler: Mikroorganizmaların doğrudan görselleştirilmesini amaçlar. Mikroskop muayenesi ile parazitin saptanması, sitolojik veya histopatolojik gözlemler yoluyla Giemsa ile boyanmış preparatlarda (dalak aspiratı, lenf düğümü ve kemik iliği dokularından elde edilen örneklerde) amastigotların görülmesine dayanır (Şekil 2.7) (Ayele ve Seyoum, 2016; İca, 2004; Maia ve Campino, 2008; Morales-Yuste ve ark., 2022). Bu yöntem yüksek özgüllüğe sahiptir. En basit ve en yaygın kullanılan prosedürdür. Ancak, bu yöntemin duyarlılığı düşüktür; çünkü doğrudan parazit tanımlaması özellikle hafif seyirli veya asemptomatik köpeklerde, düşük parazitemi nedeniyle sınırlı olabilir ve bu durum yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (Ayele ve Seyoum, 2016; Aytuğ, 2019; Maia ve Campino, 2008).



Şekil 2.7. (A) Klinik leishmaniosisli bir köpeğin reaktif lenf düğümünden alınan ince iğne aspiratında hücre dışı amastigotların çekirdeği (N) ve kinetoplastı (K) (oklar) (x100, Diff-quick boyası); (B) Klinik leishmaniosisli bir köpeğin reaktif lenf düğümünden alınan ince iğne aspiratında yüksek sayıda hücre içi ve hücre dışı *Leishmania* amastigotları (x100, modifiye Giemsa boyası)

(Solano-Gallego ve ark., 2011).

Serolojik veya immünolojik testler: Dolaşımdaki anti-leishmania antikorlarını tespit eder. İmmünolojik tanı yöntemleri, patojene karşı gelişen özgül humoral immün yanıtın veya patojenin saflaştırılmış fraksiyonlarına ya da rekombinant proteinlerine karşı oluşan yanıtın varlığına dayanır. Bu teknikler, patojene karşı gelişen antikor (özellikle İmmünoglobulin G /IgG/ ve alt sınıfı IgG1) düzeylerini veya özgül hücresel immün yanıtı saptamaya olanak tanır. Bu nedenle, köpeklerde görülen visseral leishmaniasis'in tanısında temel araçlardan biri haline gelmişlerdir. Bu testler uygulanması kolay yöntemlerdir ve bu sebeple

leishmaniasis'in epidemiyolojik yaygınlığını belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılır. İmmünolojik yanıtların tespiti için başlıca dört serolojik teknik bulunmaktadır: IFAT (İmmünofloresan Antikor Testi), ELISA, DAT (Doğrudan Aglutinasyon Testi), Western Blot. Serolojik testlerin pratik ve basit olmasına rağmen %100 duyarlılığa sahip olmadıkları bilinmektedir. Özellikle hastalığa dirençli ya da hastalığın erken döneminde bulunan köpeklerde test sonuçları negatif çıkabilmektedir. Bu nedenle bu testlerin sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir; test sonuçları epidemiyolojik öykü, hayvanın klinik durumu ve daha özgül tanı testlerinin sonuçlarıyla birlikte yorumlanmalıdır. Ayrıca, anti-Leishmania antikor titreleri uzun süre saptanabilir kaldığından, serolojik testler tedavi sonrası iyileşmeyi değerlendirmek veya köpeklerin tedavi sonrası izlenmesi için uygun yöntemler değildir. İmmünolojik testler arasında IFAT, yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem, emek yoğun, standardizasyonu ve sonuçların yorumlanması güç bir tekniktir. ELISA, laboratuvar analizlerinde veya saha çalışmalarında çok sayıda örneğin kısa sürede taranması için yararlıdır; ancak IFAT'a göre daha az kesin sonuç verir (Ayele ve Seyoum, 2016; Aytuğ, 2019; İça, 2004; Solano-Gallego ve ark., 2011).

Moleküler yöntemler (Polimeraz Zincir Reaksiyonu- PCR): Konak dokularında parazite ait DNA'nın çoğaltılarak saptanmasını sağlar. Son yıllarda geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği, leishmaniasis tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sunan moleküler bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, karaciğer, dalak, deri, lenf düğümü ve kemik iliği biyopsileri ile heparinli tam kan örneklerinde bulunan parazite ait kinetoplast DNA'sının seçici olarak tanımlanmasını ve çoğaltılmasını mümkün kılar. Ayrıca hem taze hem de formalinle fikse edilmiş parafinli doku örnekleri bu teknik için uygundur. PCR, klinik olarak yıllar önce iyileşmiş hayvanlarda bile parazit varlığını tespit edebilme kapasitesine sahiptir (Ayele ve Seyoum, 2016; Aytuğ, 2019; Maurelli ve ark., 2020).

2.1.7. Tedavi

Köpeklerde leishmaniasis tedavisi, parazitin baskılanması ve semptomların kontrolünü esas alınır. En yaygın kullanılan ilaçlar arasında miltefosin (2 mg/kg/gün,

oral, 28 gün) ve allopurinol (10–20 mg/kg/gün, uzun süreli) yer alır (Solano-Gallego ve ark., 2011). Alternatif olarak meglumine antimoniate (100 mg/kg/gün, SC, 4 hafta) gibi pentavalan antimon bileşikleri de kullanılmakta, ancak böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından dikkatli izlem gerektirmektedir (İça, 2004; Tilley ve Smith, 2020). Amphotericin B gibi antifungal ajanlar da bazı vakalarda kanin leishmaniosis tedavisinde kullanılmış olmakla birlikte, intravenöz kullanım gerektirmesi ve nefrotoksik etkilerinin olması nedeniyle sınırlı tercih edilmektedir (Miró ve ark., 2009; Saridomichelakis ve ark., 2018). Marbofloksasin diğer ilaçlar bulunamadığında enfekte köpeklerin sağaltımında kullanımı düşünülebilir (Nelson ve Couto, 2022). Tedavi sonrası hastalar en az 6–12 ay boyunca serolojik ve klinik olarak izlenmeli; ektoparazit kontrolü ve bağışıklık destekleriyle zoonotik yayılım riski azaltılmalıdır (Solano-Gallego ve ark., 2011).

2.2.Vaskülit

Vaskülit, belirgin bir neden olmadan (primer vaskülit) ya da çeşitli tetikleyici etkenlere yanıt olarak (sekonder vaskülit) gelişebilen, kan damarı duvarının iltihabı olarak tanımlanır (Maxie, 2007; Swann ve ark., 2015). Vaskülitin karakteristik histolojik özellikleri arasında, damar duvarına inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrinoid değişikliklerin gelişimi bulunur (Swann ve ark., 2015).

Veteriner hekimlikte, primer vaskülit ile ilişkili tanımlanmış sendrom sayısı azdır; bunlar arasında laboratuvar Beagle köpek kolonilerinde tanımlanan sistemik nekrotizan poliarterit sendromu, pulmoner arterit ve kutanöz vaskülit yer alır. Sekonder vaskülit ise, hayvanlarda ve insanlarda geniş bir yelpazede enfeksiyöz, inflamatuvar ve immün aracılı hastalıklarla ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu nedenler arasında, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar; *Leishmania spp.*, *Rickettsia spp.*, *Angiostrongylus vasorum* ve *Dirofilaria immitis* enfeksiyonları; ayrıca karprofen ve meloksikam gibi bazı tedavi ürünlerine maruz kalma yer almaktadır (Swann ve ark., 2015).

Son yıllarda vasküler hasarın belirlenmesinde bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler arasında endotelin-1 ve trombomodulin yer

almakta olup, klinik çalışmalarda damar disfonksiyonu ve endotel hasarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2016; Wahl ve ark., 2005).

2.2.1.Endotelin-1 (ET-1)

Endotelin-I (ET-I), ilk olarak endotel tarafından iskemi, hasar veya yangı durumunda salınan güçlü damar düz kas kasıcıları olarak tanımlanan endotelin peptidleri ailesinin bir üyesidir. ET-I' in ekspresyonunu ve işlevini inceleyen çalışmaların çoğu, damar endoteli tarafından ET-I üretimini ve bunun damar düz kas hücreleri üzerindeki reseptörlerle etkileşerek vazokonstriksiyon (damar daralması) oluşturma ve damar tonusunu düzenleme yeteneğini analiz etmiştir (Wahl ve ark., 2005). ET-1, endotel hücrelerinde preproendotelin-1 olarak sentezlenir, ardından big endotelin-1 formuna dönüştürülür ve endotelin dönüştürücü enzim (ECE) aracılığıyla aktif ET-1 haline gelir. Sentezlenen ET-1 çoğunlukla otokrin ve parakrin etki göstererek damar duvarında lokal olarak görev yapar (Kohan ve ark., 2011). Vazodilatör (damar genişletici) etkisi olan nitrik oksit (NO) in doğal karşıtıdır. ET-1, damar tonusuna katkıda bulunmaktadır ve ETA ve ETB reseptörlerini aktive ederek hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) düzenler (Marasciulo ve ark., 2006).

Fiziksel etkenler (stres vb.), sistemik inflamasyon, hipoksi, trombin, epinefrin (adrenalin), anjiyotensin II, büyüme faktörleri, sitokinler ve serbest radikaller gibi uyarıcılar ET-1 salınımını artırır. Bu uyarılar, endotel hücrelerinde ET-1 gen ekspresyonunu artırarak vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler remodeling süreçlerini tetikler. ET-1 artışı; hipertansiyon, ateroskleroz, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir (Vanhoutte ve ark., 2017). Buna karşılık, NO, cGMP (siklik GMP), atriyal natriüretik peptid (ANP) ve prostasiklin (PGL₂) gibi mediatörler, endojen ET-1 salınımını azaltır (Marasciulo ve ark. 2006). Fizyolojik koşullarda ET-1 ile NO arasında denge bulunur. Bu dengenin NO lehine bozulması ET-1'in etkilerini sınırlar ve damar tonusunun korunmasını sağlar (Davenport ve ark., 2016).

Endotel disfonksiyonu, damar bozukluklarının en erken belirtilerinden biridir. Endotelin işlevinin bozulması, hem NO biyoyararlanımında mutlak bir azalma hem de ET-1 sentezi, salınımı veya etkinliğinde göreceli bir artıştan kaynaklanabilir (Marasciulo ve ark., 2006; Thorin ve Webb, 2010).

Her ne kadar mevcut çalışmalarda ET-1'in seviyeleri *Leishmania* spesifik olarak sıkça ölçülmemiş olsa da protozoan enfeksiyon modeli ve diğer parazit enfeksiyonlarında (örneğin *Trypanosoma cruzi*) endotelin-1'in vasküler hasar ve inflamatuvar süreçlerle korele olduğu bilinmektedir; bu durum, benzer inflamatuvar yolların *Leishmania* patogenezinde de ET-1 ve vasküler cevapla ilişkili olabileceğini gösterebilir (Petkova ve ark., 2001).

2.2.2. Trombomodulin (TM)

Trombomodulin (TM), damar endotelyumunda bulunan ve trombine yüksek afinite gösteren bir membran glikoproteinidir (Kim ve ark., 2016). Trombomodulin birçok biyolojik süreci etkileyen temel bir kofaktördür. Antienflamatuvar, antikoagülan ve antifibrolitik özellikleri sergileyerek vasküler homeostazı korur. Trombomodulin ve ona eşlik eden proteinlerin değişiklikleri inflamatuvar ve trombotik bozukluklarla kendini gösterebilir (Conway, 2012). Trombomodulin-trombin kompleksi, pıhtılaşma faktörleri V ve VIII'i etkisiz hale getiren protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı düzenler; böylece yeni trombin oluşumu engellenir. TM esas olarak endotel hücreleri tarafından, daha az miktarda ise lenfositler, nötrofiller ve monositler tarafından üretilir. Hem insanlarda hem de deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalar, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), tromboz gibi hemostatik bozukluklar ve endotelial hasar oluşturan diyabet, lupus eritematozus, atopik hastalıklar, böbrek ve karaciğer sorunları ile riketsiyoz gibi durumlarda TM düzeylerinin arttığını göstermiştir (Conway, 2012; Kim ve ark., 2016).

Bir çalışmada, doğal olarak *Leishmania infantum* ile enfekte köpeklerde plasma trombomodulin düzeylerinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir; bu artış, endotel aktivasyonu ve vasküler reaksiyonla ilişkilendirilen bir belirteç olarak

yorumlanmıştır, özellikle şiddetli klinik bulgusu olanlarda daha yüksek TM seviyeleri saptanmıştır (Ciaramella ve ark., 2004).

Trombomodulin düzeylerinin azalması, genellikle kronik endotel disfonksiyonu, hücresel kayıp ve şiddetli inflamasyon ile ilişkilidir. Kronik endotel disfonksiyonunda, uzun süreli oksidatif stres ve inflamasyon, TM gen ekspresyonunu baskılayarak yüzeyde bulunan TM miktarını azaltabilir; bu durum, protein C aktivasyonunun düşmesine ve prokoagülan bir durumun ortaya çıkmasına yol açar (Suzuki, 2025). Ayrıca, şiddetli vasküler hasar veya endotel nekrozu gibi durumlarda, TM eksprese eden hücrelerin kaybı TM düzeylerinde belirgin bir azalmaya neden olur ve böylece vasküler homeostaz bozulur (Watanabe-Kusunoki ve ark., 2020). Benzer şekilde, toksik veya inflamatuvar koşulların yoğun olduğu sistemik hastalıklarda, endotel yüzeyinde TM ekspresyonunun düşmesi hem antikoagülan hem de anti-inflamatuvar mekanizmaların zayıflamasına katkıda bulunur. Bu mekanizmalar, TM azalmasının vasküler disfonksiyon ve potansiyel koagülopati ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (Suzuki, 2025; Watanabe-Kusunoki ve ark., 2020).

Köpeklerde görülen leishmaniasis olgularında vaskülit, böbrek yetmezliği, üveit, artrit gibi klinik belirtiler genellikle immun komplekslerin birikmesi sonucu oluşur. Bu klinik bulgular ortaya çıktığında genellikle tedavi için geç kalınmış olur; bu nedenle endotel hasarının erken tespiti için belirteçlerin tanımlanması ve kullanılması veteriner hekimlik açısından büyük önem taşıyabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (BAUN-HADYEK) onayı ile gerçekleştirilmiştir. (07/08/2025 tarihli, 2025/7-5 nolu karar).

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği ve Balıkesir ile Manisa ilindeki özel veteriner kliniklerine getirilen ve leishmaniasis tanısı konulan 18 adet köpek ile klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu sağlıklı olduğu tespit edilen 10 adet köpek olmak üzere toplam 28 köpek üzerinde gerçekleştirildi. Leishmaniasisli köpekler hasta grubunu, sağlıklı köpekler ise kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm köpeklerin yaş, cinsiyet ve klinik muayene bilgileri kaydedildi. Anemnez, klinik ve hematolojik muayene bulgularına göre leishmaniasis'den şüphelenilen köpeklere immünokromatografik hızlı tanı kitleriyle (ERK Ehrlichia/Leishmania/Anaplasma antikor/Heartworm Antijen test kiti, Çin) *Leishmania infantum*'a karşı dolaşımında bulunan antikorların kalitatif tespit testi yapıldı. 4'lü test kitlerinde miks enfeksiyon tespit edilen ve Leishmania dışında farklı sistemik bir hastalığa sahip köpekler çalışmaya dahil edilmedi.

Hematolojik analizler ve endotel hasar biyobelirteçlerinin tespiti amacıyla leishmaniasis tanısı konulan ve sağlıklı köpeklerin Vena cephalica antebrachii'sinden aseptik koşullarda 5 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri antikoagülsüz sarı kapaklı jelli tüplere ve K3 EDTA'lı tüplere eşit oranda aktarıldı. K3 EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 1 saat içerisinde tam kan sayım cihazı kullanılarak (Abacus junior vet 5, Macaristan) hematolojik analizleri [beyaz kan hücresi (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MON), granülosit (GRA), kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), trombosit (PLT), plateletkrit (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV), granülosit lenfosit oranı (GRA/LYM), trombosit lenfosit oranı (PLT/LYM), monosit lenfosit oranı

(MON/LYM)] yapıldı. Antikoagülsüz sarı kapaklı clot aktivatör tüplere alınan kanlar oda sıcaklığında pıhtılaşana dek (15-30 dk) bekletildikten sonra 4500 rpm’de 5-10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar ependorf tüplere aktarılarak analiz edilinceye dek -20 °C’de muhafaza edildi. Serum örneklerinde endotelin-1 ve trombomodulin düzeyleri, köpek spesifik ticari Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kitleri (Şekil 3.1) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda belirlendi. Absorbanslar ELISA okuyucu (SPECTROstar Nano, BMG Labtech, Ortenberg, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Canine Endothelin-I ve Canine Trombomodulin ELISA kitleri.



Şekil 3.2. Spektrofotometre cihazı.

3.1.İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart hata (Mean \pm SEM) şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri, analiz öncesinde Kolmogorov–Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

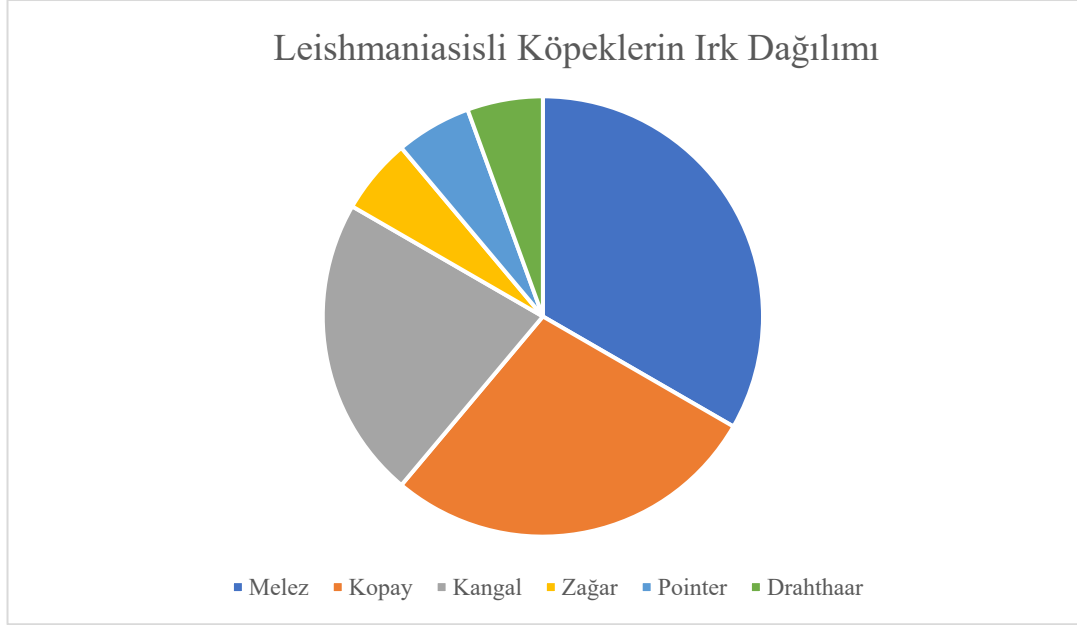
4.1. Köpeklere ait tanımlayıcı veriler

Çalışmaya dahil edilen köpeklere ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Leismaniasis ve sağlıklı köpeklere ait tanımlayıcı veriler.

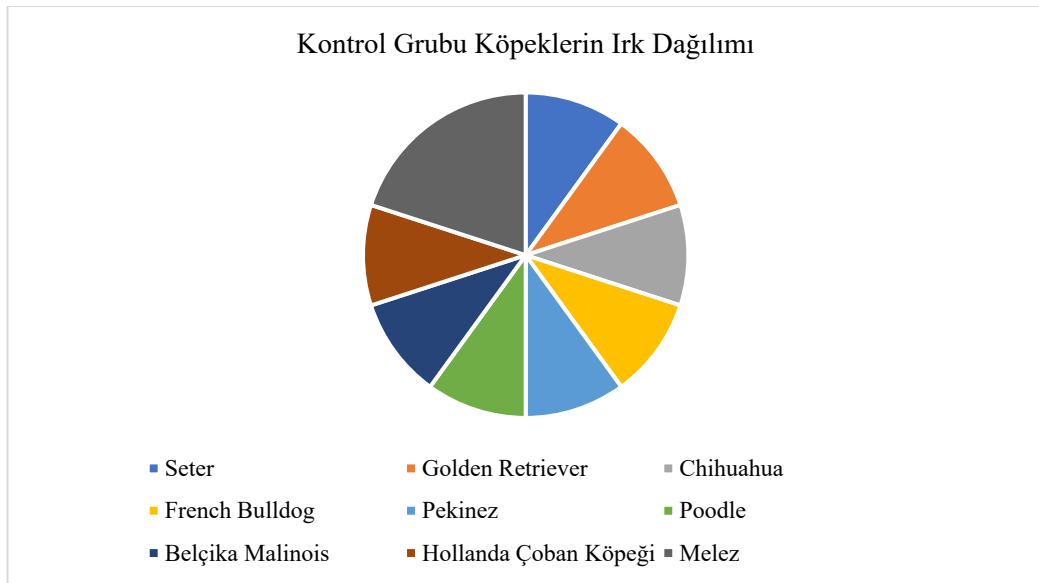
Numara	İrk	Yaş	Cinsiyet
Leismania 1	Kopay	5	Erkek
Leismania 2	Kangal	2,5	Dişi
Leismania 3	Melez	10	Erkek
Leismania 4	Melez	4	Erkek
Leismania 5	Kopay	7	Erkek
Leismania 6	Kopay	4	Erkek
Leismania 7	Zağar	5	Erkek
Leismania 8	Kangal	4	Erkek
Leismania 9	Pointer	7	Erkek
Leismania 10	Melez	1,5	Dişi
Leismania 11	Melez	3	Erkek
Leismania 12	Drahthaar	5	Dişi
Leismania 13	Kopay	4	Erkek
Leismania 14	Kangal	5	Erkek
Leismania 15	Kopay	4	Erkek
Leismania 16	Kangal	6	Erkek
Leismania 17	Melez	7	Erkek
Leismania 18	Melez	3	Erkek
Sağlıklı 1	Seter	2	Dişi
Sağlıklı 2	Golden Retriever	5	Erkek
Sağlıklı 3	Chihuahua	5	Dişi
Sağlıklı 4	Melez	2	Dişi
Sağlıklı 5	Melez	1	Dişi
Sağlıklı 6	French Bulldog	4	Erkek
Sağlıklı 7	Pekinez	3	Dişi
Sağlıklı 8	Poodle	5	Erkek
Sağlıklı 9	Belçika Malinois	5	Dişi
Sağlıklı 10	Hollanda Çoban Köpeği	5	Erkek

Leishmaniasis'li 18 köpeğin %33,3'ü (n=6) melez, %27,7'si (n=5) kopay, %22,2'si (n=4) kangal, %5,5'i (n=1) zağar, %5,5'i (n=1) pointer, %5,5'i (n=1) drahthaar ırkıdır. (Şekil 4.1).



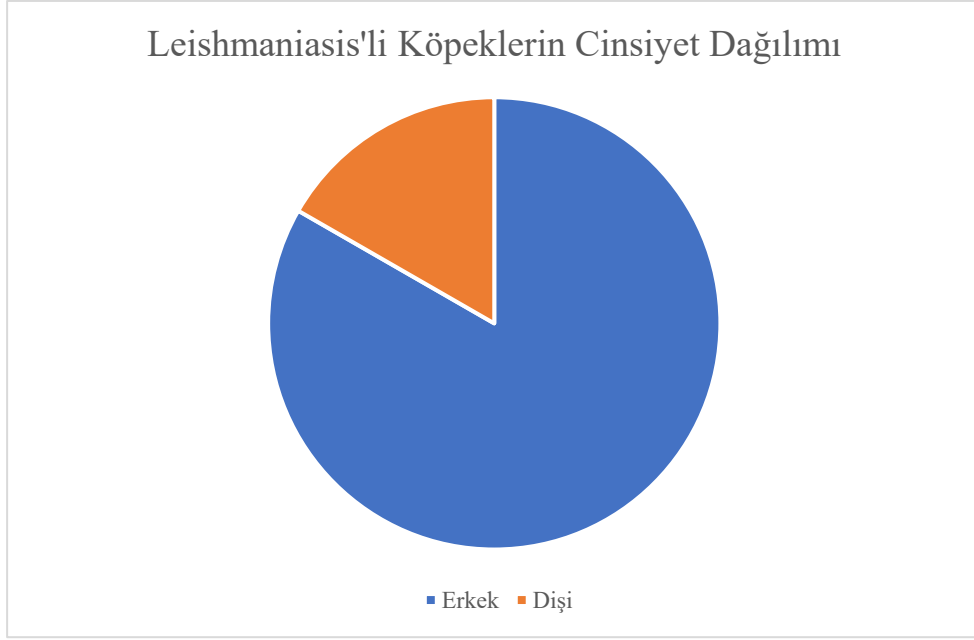
Şekil 4.1. Leishmaniasisli köpeklerin ırk dağılımı.

Kontrol grubundaki 10 köpeğin %10'u (n=1) seter, %10'u (n=1) golden retriever, %10'u (n=1) chihuahua, %10'u (n=1) french bulldog, %10'u (n=1) pekinez, %10'u (n=1) poodle, %10'u (n=1) Belçika malinois, %10'u (n=1) Hollanda çoban köpeği, %20'si (n=2) melez ırktır. (Şekil 4.2).



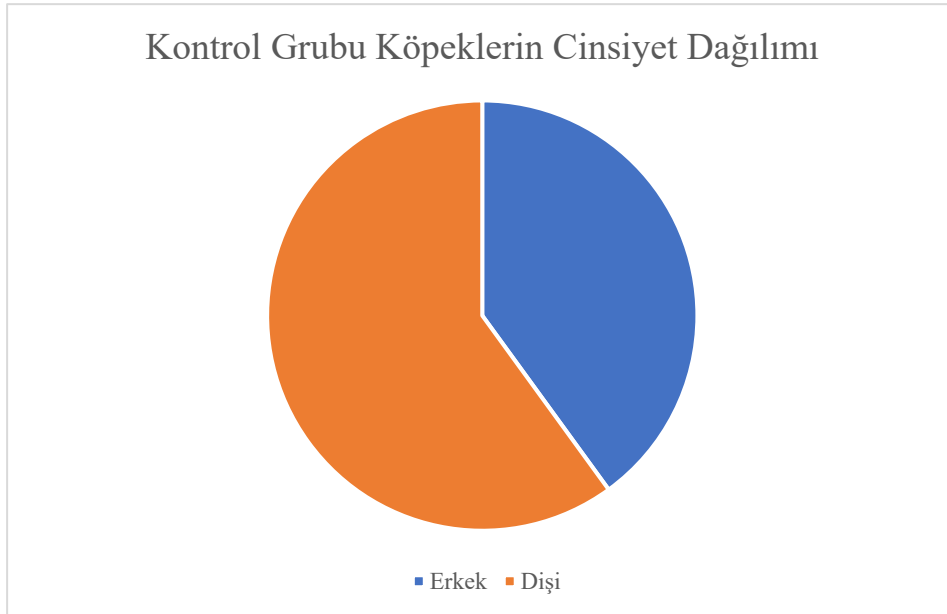
Şekil 4.2. Kontrol grubu köpeklerin ırk dağılımı.

Leishmaniasis'li 18 köpeğin %83,3'ünün erkek (n=15) ve %16,7'sinin (n=3) dişi olduğu belirlenmiştir. (Şekil 4.3).



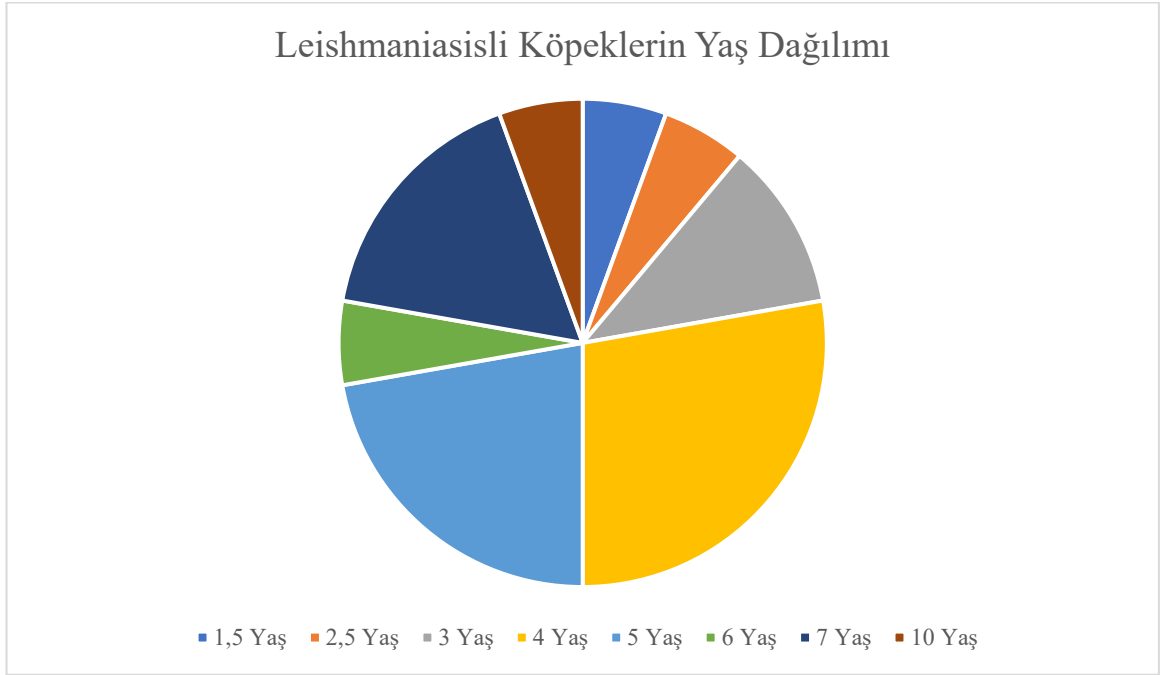
Şekil 4.3. Leishmaniasisli köpeklerin cinsiyet dağılımı.

Kontrol grubunun %60'ının dişi, %40'ının ise erkek olduğunu görülmektedir (Şekil 4.4.).



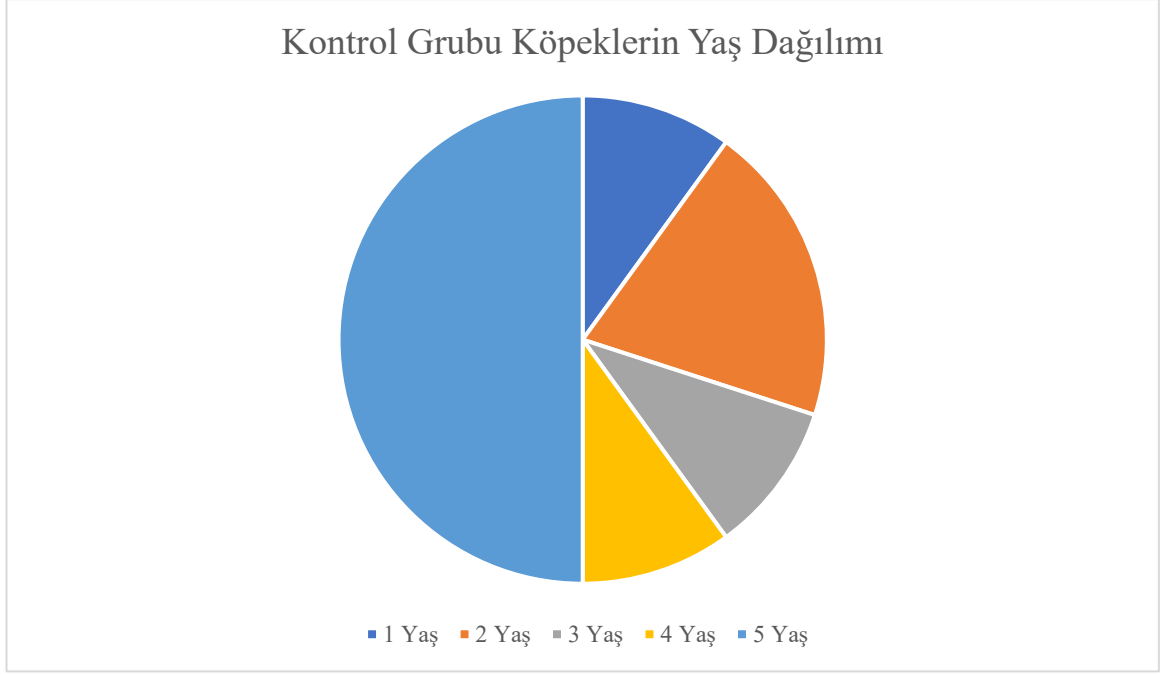
Şekil 4.4. Kontrol grubu köpeklerin cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen leishmaniasis'li köpeklerin yaş dağılımı incelendiğinde 18 köpeğin %5,5'inin (n=1) 1,5 yaşında, %5,5'inin (n=1) 2,5 yaşında, %11,1'inin (n=2) 3 yaşında, %27,8'inin (n=5) 4 yaşında, %22,2'sinin (n=4) 5 yaşında, %5,5'inin (n=1) 6 yaşında, %16,7'sinin (n=3) 7 yaşında, %5,5'inin (n=1) 10 yaşında olduğu belirlenmiştir. (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Leishmaniasisli köpeklerin yaş dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki 10 köpeğin yaş dağılımı incelendiğinde; %10'unun (n=1) 1 yaşında, %20'sinin (n=2) 2 yaşında, %10'unun (n=1) 3 yaşında, %10'unun (n=1) 4 yaşında, %50'sinin (n=5) 5 yaşında olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kontrol grubu köpeklerin yaş dağılımı.

4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Anemnez ve yapılan klinik muayene sonucunda leishmaniasis'li köpeklerin büyük çoğunluğunda deri lezyonları gözlenmiş olup bazılarında iştahsızlık, lenfadenopati, egzersiz intoleransı, ateş, nabız ve solunum sayılarında artış, anemi ve kapiller geri dolum süresinde (CRT) artış da saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen köpeklerde klinik muayene bulguları Tablo 4.2'de hematolojik analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Leishmaniasis ve sağlıklı köpeklerin klinik muayene bulguları (Mean±SEM).

Gruplar	Vücut Sıcaklığı (°C)	Nabız (dakika)	Solunum (dakika)	CRT (saniye)
Leishmaniasis (n=18)	38,66±0,26	126,41±7,06	37,06±5,94	2,83±0,27
Sağlıklı (n=10)	38,44±0,06	110,30±8,46	26,10±2,64	1,33±0,17
P değeri	0,268	0,074	0,107	0,001

CRT: kapiller geri dolum süresi

Çalışmaya dahil edilen köpeklerde vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları açısından gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiş iken leishmaniasis'li köpeklerin kapiller geri dolum süresinde kontrol grubuna göre önemli düzeyde ($p=0,001$) artış tespit edildi.

Tablo 4.3. Leishmaniasis ve sağlıklı köpeklerin hematolojik analiz sonuçları.

Parametreler	Sağlıklı (n=10)	Leishmaniasis (n=18)	P değeri
WBC ($10^9/L$)	9,32±0,56	11,40±1,73	0,363
LYM ($10^9/L$)	2,33±0,31	2,80±0,54	0,524
MON ($10^9/L$)	0,55±0,17	0,37±0,05	0,712
GRA ($10^9/L$)	6,43±0,49	8,22±1,45	0,351
LYM (%)	24,65±2,72	24,27±3,30	0,937
MON (%)	6,04±1,87	3,68±0,56	0,527
GRA(%)	68,54±3,73	72,06±3,08	0,477
RBC ($10^{12}/L$)	7,06±0,38	4,60±0,42	<0,001
HGB (g/dL)	15,96±0,67	9,03±0,89	<0,001
HCT (%)	46,16±2,05	29,59±2,84	<0,001
MCV (fL)	66,30±1,21	63,88±1,00	0,124
MCH (pg)	22,96±0,61	19,44±0,38	<0,001
MCHC (g/dL)	34,68±0,83	30,46±0,52	<0,001
PLT ($10^9/L$)	337,50±60,85	242,38±45,37	0,102
PCT (%)	0,31±0,05	0,23±0,04	0,255
MPV (fL)	9,55±0,43	10,03±0,54	0,534
GRA/LYM	3,74±1,01	5,10±1,76	0,370
PLT/LYM	173,23±30,38	211,91±108,34	0,171
MON/LYM	0,23±0,06	0,28±0,11	0,562

WBC; Beyaz kan hücresi, LYM; lenfosit, MON; Monosit, GRA; Granülosit, RBC; kırmızı kan hücresi, HGB; Hemoglobini, HCT; Hematokrit, MCV; Ortalama eritrosit hacmi, MCH; Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC; Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, PLT; trombosit, PCT; Plateletkrit, MPV; Ortalama trombosit hacmi, GRA/LYM; granülosit lenfosit oranı, PLT/LYM; Trombosit lenfosit oranı, MON/LYM; monosit lenfosit oranı

Yapılan hematolojik analizler sonucu RBC, HGB, HCT, MCH ve MCHC değerlerinde kontrol grubuna göre önemli düzeyde ($p<0,001$) düşüş tespit edilmişken diğer hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmemiştir.

4.3. Vasküler Hasar Biyobelirteçleri

Leishmaniasis'li köpeklerde endotelin-1 seviyesi ortalama $80,97 \pm 8,34$ olarak belirlenmiş ve bu değer kontrol grubundaki ortalama $43,54 \pm 6,42$ düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Ancak trombomodulin düzeyleri Leishmaniasis'li köpeklerde ortalama $601,09 \pm 49,09$ iken kontrol grubunda bu değer $670,28 \pm 128,64$ olarak ölçülmüştür. Trombomodulin seviyesi açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanamamıştır ($p=0,625$).

Tablo 4.4. Leishmaniasis ve sağlıklı köpeklerin endotelin-1 ve trombomodulin analiz sonuçları (Mean \pm SEM).

Gruplar	Endotelin-1 (ng/L)	Trombomodulin (ng/L)
Leishmaniasis (n=18)	$80,97 \pm 8,34$	$601,09 \pm 49,09$
Sağlıklı (n=10)	$43,54 \pm 6,42$	$670,28 \pm 128,64$
P değeri	0,003	0,625

5. TARTIŞMA

Köpeklerde leishmaniasis, başlıca *Leishmania infantum*'un etken olduğu, kum sinekleri (*Phlebotomus spp.*) aracılığıyla bulaşan, kronik seyirli ve multisistemik bir protozoal enfeksiyondur. Hastalık Akdeniz havzası başta olmak üzere Orta Doğu, Güney Amerika ve Asya'nın bazı bölgelerinde endemik olup, son yıllarda iklim değişikliği, vektörlerin ekolojik alanlarının genişlemesi ve endemik bölgelerden köpeklerin kontrolsüz hareketleri nedeniyle daha önce hastalığın görülmediği coğrafyalara yayılmaktadır (Baneth ve ark., 2008; Dantas-Torres, 2009). Bu epidemiyolojik değişim, köpeklerdeki leishmaniasis'in hem veteriner hekimlik hem de halk sağlığı açısından önemini giderek artırmaktadır. Ege Bölgesi'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda köpeklerde *Leishmania infantum* antikollarının seroprevalansı farklı bölgelerde yaklaşık %3,2 ile %10,99 arasında bildirilmiş olup, örneğin Aydın, İzmir ve Manisa'da yürütülen bir çalışmada 191 köpekten 21'inde seropozitiflik saptanmıştır (Bakırcı ve ark., 2016; Voyvoda ve ark., 2004). Bu değişkenlik, bölgesel farklılıklar ve kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak rapor edilmekte olup, Ege'de enfeksiyonun endemik olduğu ve köpeklerde belirgin bir taşıyıcılık/seropozitiflik görüldüğü bilimsel olarak desteklenmektedir (Bakırcı ve ark., 2016; Voyvoda ve ark., 2004). Balıkesir'de de hayvan hastanesi ve kliniklerde sıklıkla *Leishmania* tanısı konulmakta olup bölgemiz açısından da önemli olduğu gözlenmektedir.

Köpekler, *L. infantum* için ana rezervuar konak konumunda olup, enfekte hayvanlar çoğu zaman uzun süre asemptomatik kalabilmektedir. Bu durum, hastalığın tespitini, kontrolünü güçleştirmekte ve enfekte köpeklerin vektörler aracılığıyla insanlara bulaşma açısından sürekli bir risk oluşturmasına neden olmaktadır (Dantas-Torres ve ark., 2012). Bu bağlamda köpeklerde leishmaniasis'in kontrolü, insanlardaki visseral leishmaniasis'in önlenmesinde temel stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak köpeklerde leishmaniasis oldukça çeşitli bir tablo sergilemektedir. En sık bildirilen bulgular arasında kilo kaybı, lenfadenomegali, dermatolojik lezyonlar (eksfolyatif dermatit, alopesi, ülserasyonlar), onikogrifozis,

epistaksis, oküler lezyonlar ve böbrek yetmezliği yer almaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2009). Böbrek tutulumu, özellikle immün kompleks birikimine bağlı gelişen glomerulonefrit nedeniyle hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Paltrinieri ve ark., 2010). Bu çalışmaya dahil edilen leishmaniasis'li köpeklerde deri lezyonları en yaygın gözlenen semptom iken bazı köpeklerde iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, egzersiz intolerans, lenfadenopati gibi bulgular da mevcuttu.

Tanıda serolojik yöntemler (IFAT, ELISA), moleküler teknikler (PCR) ve sitolojik/histopatolojik incelemelerden yararlanılmaktadır (Maia ve Campino, 2008). Leishmaniasis teşhisinde klinik ve laboratuvar bulguların yanı sıra immunokromatografik hızlı tanı kitleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hızlı tanı kitlerinin yüksek güvenilirliğe sahip olduğu bildirilmektedir (Herrera ve ark., 2019). Sunulan bu çalışmada da klinik ve laboratuvar muayeneler sonucunda leishmaniasis'den şüphelenilen hastalar hızlı tanı kiti ile analiz edildi ve tanıları doğrulandı. Ancak serolojik testlerde antikor düzeylerinin her zaman klinik tablo ile korelasyon göstermemesi, biyobelirteç temelli yaklaşımların önemini de artırmaktadır (Maia ve Campino, 2008). Bu nedenle vasküler ve inflamatuvar biyobelirteçlerin tanısallık ve prognostik amaçla kullanımı, gelecekte klinik uygulamalara önemli katkılar sunabilir.

Hastalığın patogeneğinde konak bağışıklık yanıtı belirleyici rol oynamaktadır. Hücresel (Th1 ağırlıklı) bağışıklık yanıtının etkin olduğu köpeklerde enfeksiyon genellikle subklinik seyretmekteyken, humoral (Th2 ağırlıklı) yanıtın baskın olduğu olgularda klinik hastalık gelişmektedir (Solano-Gallego ve ark., 2011). Parazitin makrofajlar içinde çoğalması; kronik inflamasyon, immün kompleks oluşumu ve yaygın doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçte özellikle damar endoteli etkilenerek vasküler disfonksiyon ve organ hasarına yol açmaktadır (Nadaes ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar, köpeklerde leishmaniasis'in yalnızca paraziter yükü değil, aynı zamanda endotelial hasar ve vasküler inflamasyon ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Ribeiro ve ark., 2024). Kronik inflamatuvar süreçler sonucunda damar endoteli aktive olmakta ve bu durum çeşitli biyobelirteçlerin dolaşıma salınmasına yol açmaktadır (Sarquis ve ark., 2024). Bu bağlamda trombomodulin (TM) ve endotelin-1 (ET-1) gibi vasküler hasar

biyobelirteçleri dikkat çekmekte ve klinik çalışmalarda damar disfonksiyonu ve endotel hasarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Morales-Yuste ve ark., 2022; Solano-Gallego ve ark., 2011).

Trombomodulin, esas olarak endotelial hücrelerde eksprese edilen transmembran bir glikoproteindir. Endotelial hasar durumlarında trombomodulinin dolaşımdaki çözünür formu artmakta ve bu artış vasküler hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Conway, 2012; Esmon, 2003; Martin ve ark., 2013). TM, hemostaz-tromboz, inflamasyon, kanser ve embriyogenez dahil olmak üzere çeşitli önemli biyolojik süreçlerde rol alır (Conway, 2012; Esmon, 2003). TM'nin endotel hücrelerindeki primer rolü, trombine bağlanarak protein C antikoagülasyon yolunu aktive etmektir; bu da substrat özgülüğünü prokoagülan faktörlerden protein C'ye değiştirir (Adams ve Huntington, 2006; Esmon, 2003). Protein C'nin bu TM'ye bağlı aktivasyonu, esas olarak pıhtılaşma kofaktörleri Va ve VIIIa'nın proteolitik inaktivasyonu yoluyla güçlü antikoagülan etkilere yol açarak istenmeyen kan pıhtılaşmasını ve trombus oluşumunu önler (Dahlbäck ve Villoutreix, 2005). Bu nedenle, TM, insanlarda trombotik komplikasyonlara yol açabilen ve potansiyel olarak çoklu organ yetmezliğine neden olabilen sistemik inflamatuvar hastalıklar bağlamında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Aikawa ve ark., 2011; Conway, 2012; Faust ve ark. 2001). İnsanlarda, TM endotel hücrelerinde inflamasyon sırasında dolaşıma çözünür bir formda salınır, bu da tromboz riskinin artmasına ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) neden olur (Van de Wouwer ve ark., 2004; Faust ve ark. 2001, Sohn ve ark., 2005). Bu durumlarda serum TM konsantrasyonundaki artışın, kritik durumdaki hastalarda organ disfonksiyonu ve mortalitenin bir biyobelirteci olduğu gösterilmiştir (Kurosawa ve ark., 2008; Lin ve ark., 2008). Köpeklerde de TM ekspresyonuna ilişkin birkaç araştırma yapılmıştır (Ciaramella ve ark., 2004; Kaneko ve ark., 2000; Kim ve ark., 2016; Kuleš ve ark., 2017; Maruyama ve ark., 2004). İnflamasyon durumlarında endotel hücrelerden TM ekspresyonunda down-regülasyonun olduğu ve dolaşıma çözünür bir form salınarak tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma riskini artırabileceği ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışmada (Kim ve ark., 2016) sistemik inflamatuvar hastalıkları olan ve olmayan köpeklerden alınan akciğer, dalak ve karaciğer doku örneklerinin immünohistokimya (IHC) ve modifiye edilmiş manuel bir IHC puanlama sistemi kullanılarak yapılmış retrospektif bir değerlendirmesinde septik peritonit veya akut pankreatit tanısı konmuş

köpeklerde incelenen tüm dokularda TM ekspresyonunda önemli ölçüde azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir. Diğer bir araştırmada (Kuleš ve ark., 2017) babesiyozlu köpeklerde TM konsantrasyonlarının, hastaneye yatış anında (0.gün) 6. güne ve sağlıklı köpeklere kıyasla arttığı belirlenmiştir. Babesiyoz tedavisi uygulanmasını takiben 6. günde alınan kan örneklerin ise babesiyozlu köpeklerdeki konsantrasyonlar sağlıklı köpeklere kıyasla azaldığı gözlenmiştir. İnsanlarda sıtma hastalığında da TM konsantrasyonlarının enfeksiyonla birlikte arttığı ve iyileşme ile birlikte azaldığı saptanmıştır (Clark ve ark 2006). Yapılan bir vaka serisinde (Boehme ve ark., 1994) ise şiddetli sıtma enfeksiyonlu vakalarda çözünür trombomodulin (sTM) düzeylerinde 332 ng/ml'ye (normal değer 13 katına kadar) kadar son derece belirgin bir yükselme gözlemlendiği, şiddetli organ tutulumu/serebral belirti göstermeyen sıtma hastalarında ise sTM düzeylerinde sadece hafif bir yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Aynı vaka serisinde belirgin şekilde yüksek sTM düzeylerinin, şiddetli sıtma enfeksiyonunda önemli bir endotel hücre hasarını belgelemekte olduğu, tanısal ve prognostik öneme sahip olabileceği belirtilmiştir. *Leishmania infantum* ile doğal enfekte köpekler üzerinde yürütülen bir çalışmada (Ciaramella ve ark., 2004) plazma TM düzeyleri 24'ü *Leishmania infantum* ile doğal olarak enfekte olmuş köpek ve 14'ü sağlıklı köpek (kontrol grubu) olmak üzere 38 hayvanda ölçülmüştür. Hasta köpekler klinik muayeneye göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup az semptom gösteren 10 köpekten, ikinci grup ise semptomatik veya belirgin semptomatik 14 köpekten oluşmuştur. Şiddetli klinik belirtiler gösteren 2. gruptaki leishmaniasisli köpeklerde plazma TM konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Az semptom gösteren 1. gruptaki leishmaniasisli köpeklerde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, yüksek plazma TM düzeyleri ile beta ve gama globulin plazma düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendiği ve bu yüksek gama globulin konsantrasyonlarının, B lenfositlerinin poliklonal yanıtı olarak açıklanabileceği ifade edilmiştir. Bu antikörlerin hepsinin *Leishmania*'ya karşı yönlendirilmiş olmayabileceği, aynı zamanda otoimmün bir reaksiyonu da yansıtabileceği belirtilmiştir. Karaciğer, dalak, deri, böbrek vb. gibi farklı organların kan damarlarında dolaşımdaki immün komplekslerin (tip III aşırı duyarlılık) birikmesi, yaygın mikrovaskülitlere ve dolayısıyla endotelyum hasarına neden olacağı vurgulanmıştır. İkinci gruptaki hayvanlarda gözlemlenen deri, göz ve hematopoetik tutulum, endotel hasarı ve TM artışı ile birlikte damarların immün

aracılı bir sürecini düşündürdüğü rapor edilmiştir. Bu durum, leishmaniasis olgularında koagülasyon bozuklukları ve mikro-trombotik süreçlerin açıklanmasında önemli bir biyolojik mekanizma sunmaktadır (Ciaramella ve ark., 2004). Sunulan bu çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında plazma trombomodulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,625$). Ciaramella ve ark. (2004)'nın çalışmasında şiddetli semptom gösteren köpeklerde artışın olduğu belirlenmiştir. Sunulan bu çalışmada da leishmaniasis'li köpeklerde en belirgin bulguların deri lezyonları olduğu gözlenmiştir. Trombomodulinin esas olarak endotelial hücre membranına bağlı bir glikoprotein olması ve dolaşımdaki çözünür formunun ancak belirgin endotelial hasar durumlarında artması nedeniyle, çalışmamızda trombomodulin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması, olgularımızda henüz ileri düzey yapısal endotelial hasarın gelişmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Endotelin-1 ise güçlü bir vazokonstriktör peptid olup, endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Ayrıca kalp ve böbrek gibi organlarda da üretilir (Sakurai ve ark., 1991; Yanagisawa ve ark., 1988). Enflamasyon, hipoksi ve endotelial aktivasyon durumlarında ET-1 düzeyleri artmakta, bu da damar tonusu değişiklikleri ve organ perfüzyon bozukluklarına yol açmaktadır (Kedzierski ve Yanagisawa, 2001). Endotelin-1 artışının kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, hipoksi ve sistemik inflamasyon varlığında anlamlı olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (Prosek ve ark. 2004; Kedzierski ve Yanagisawa, 2001; Vanhoutte ve al., 2017). Dietmann ve ark. (2008) tarafından *Plasmodium falciparum* ile enfekte çocuklarda yapılan bir çalışmada, ET-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca şiddetli malaria olgularında ET-1 düzeylerinde basit malaria olgularına göre düşme eğilimi saptanmış, bu durum endotel hücre hasarı veya parazitlenmiş eritrositlerin endotel ET-1 üretimini baskılaması ile ilişkilendirilmiştir. Köpeklerde, kronik böbrek hastalığında endotelin öncüsü olan big ET-1 konsantrasyonlarında artış bulunmuştur ve big ET-1'in hipertansiyonun bir biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür (Rossi ve ark., 2013). Konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde de plazma ET-1 konsantrasyonlarının kontrollere göre iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Prosek ve ark., 2004) ve çalışmalar, ET-1'in köpeklerde dispnenin kardiyak ve kardiyak olmayan nedenlerini ayırt etmede yardımcı olabileceğini göstermektedir (Prosek ve ark 2007; Tessier-

Vetzel ve ark., 2006). ET-1 ayrıca dilate kardiyomiyopatili köpeklerde kötü prognozun yararlı bir göstergesi olarak da önerilmiştir (O'Sullivan ve ark., 2007). Leishmaniasisli köpeklerde bildirilen vasküler lezyonlar ve böbrek hasarı göz önüne alındığında, ET-1'in hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Bu çalışmada leishmaniasis tanısı konulan 18 köpekte ölçülen endotelin-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (p=0,003). Çalışmamızda saptanan bu artışın endotelial aktivasyon ve vasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu artışın leishmaniasis'in neden olduğu böbrek hasarı ile ilişkili olabileceği de değerlendirilmiştir.

Köpeklerde *Leishmania infantum* enfeksiyonu, özellikle klinik bulguların belirginleştiği ve hastalığın ilerlediği olgularda hematopoetik sistemi etkileyerek hematolojik tabloda belirgin değişiklikler meydana getirebilmektedir. Bu tür olgularda en sık bildirilen bulgu non-rejeneratif anemi olup, eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin konsantrasyonu (Hb) ve hematokrit (HCT) değerlerinde azalma ile karakterizedir (Ciaramella ve ark., 1997; Solano-Gallego ve ark., 2009). Aneminin sebebi, kronik inflamatuvar süreçler sırasında artan proinflamatuvar sitokinlerin kemik iliği hematopoezini baskılaması ve dalak fonksiyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Solano-Gallego ve ark., 2009). Bu eritrositer parametrelerdeki azalmaların, köpek leishmaniasisinde hastalığın klinik varlığı ile ilişkili olabileceği ve tanısal değerlendirme ile klinik izlemin önemli bir parçası olarak ele alındığı ifade edilmektedir (Baneth ve ark., 2008) Lökosit parametrelerinde de değişiklikler bildirilmektedir. Klinik olgularda lökositoz veya lökopeni görülebildiği, diferansiyel lökosit sayımında ise özellikle monosit artışı ve lenfopeninin öne çıkan bulgular arasında yer aldığı belirtilmiştir (Reis ve ark., 2009; Saridomichelakis, 2009). Sunulan bu çalışmada leishmaniasis'li 18 köpeğin lökosit değerlerinde kontrol grubuna göre önemli bir farklılık yoktu. Ayrıca 1 vakada lökositoz gözlenirken diğerinin lökosit düzeyleri referans aralıktaydı. Bunun aksine eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol guruna kıyasla önemli düzeyde (p<0,05) düşük bulundu. Bu sonuçlar yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca MCH ve MCHC değerleri de kontrol grubuna kıyasla önemli oranda düşük bulunmuştur. Bu da leishmania gibi bazı kronik hastalıklara bağlı ortaya çıkan anemiler ile ilişkilendirilebilir. Kronik hastalık anemisinde eritrositlerin hemoglobin

içeriği azalmakta, bu da hipokromik ve sıklıkla mikrositer bir tabloya yol açmaktadır. Morales-Yuste ve ark. (2022), *Leishmania infantum* enfeksiyonu olan köpeklerde hipokromik anemi bulgularını rapor etmiş ve eritrosit indekslerindeki düşüşü kronik inflamasyonla ilişkilendirmiştir. Benzer şekilde Paltrinieri ve ark. (2010), köpeklerde leishmaniasis evrelendirmesinde hematolojik parametrelerin özellikle ileri evrelerde belirgin şekilde etkilendiğini, aneminin ise kronik hastalık sürecinin tipik bir yansıması olduğunu vurgulamıştır. Bu bulgular, MCH ve MCHC düşüklüğünün kronik inflamatuvar süreçler ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Morales-Yuste ve ark., 2022; Paltrinieri ve ark., 2010).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, leishmaniasisli köpeklerde bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı oluşturabildiği yanıt sonucu gelişebilen immun kompleks birikimine bağlı vasküler hasarın ortaya çıktığı ve bu hasarın tespitinde endotelin-1 biyobelirtecinin kullanılabileceği tespit edilebildi. Trombomodulin seviyesindeki değişimin istatistiksel olarak anlamsız olması vasküler hasarın erken veya fonksiyonel düzeyde kalmış olabileceğini düşündürmektedir. Trombomodulin seviyesindeki değişimlerin hastalığın klinik olarak ileri evrelerinde ve belirgin endotelial hasar varlığında tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Elde edilen sonuçlar hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik yönetiminde önemli roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Hastalığın farklı evrelerinde analiz edilecek vasküler hasar biyobelirteçlerinin hem diyagnostik hem de hastalığın seyrinin takibi açısından önem arz edebilir.

Ayrıca leishmaniasisli köpeklerde gözlenen en belirgin hematolojik değişikliğin anemi olduğu ve hastalığın köpeklerde gözlenen aneminin önemli nedenlerinden birisi olabileceği değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adams, T. E., & Huntington, J. A. (2006). Thrombin-cofactor interactions: structural insights into regulatory mechanisms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(8), 1738–1745. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000228844.65168.d1>
- Aikawa, N., Shimazaki, S., Yamamoto, Y., Saito, H., Maruyama, I., Ohno, R., Hirayama, A., Aoki, Y., & Aoki, N. (2011). Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock (Augusta, Ga.)*, 35(4), 349–354. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318204c019>
- Aydenizöz, M., Yağcı, B. B., Taylan Özkan, A., Yasa Duru, S., & Gazyağcı, A. N. (2010). Kırıkkale'deki köpeklerde mikrokültür yöntemi ve IFAT ile visceral leishmaniasisin prevalansının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 34(1), 1–5.
- Ayele, A., & Seyoum, Z. (2016). A review on canine leishmaniasis: Etiology, clinical sign, pathogenesis, treatment and control methods. *Global Veterinaria*, 17(4), 343–352.
- Aytuğ, N. (2019). *Köpek ve kedilerin iç hastalıkları klinik el kitabı*. Medipres Yayınları.
- Bakırcı, S., Bilgin Bilgiç, H., Köse, O., Aksulu, A., Hacıalarlıoğlu, S., Erdoğan, H., & Karagöç, T. (2016). Molecular and seroprevalence of canine visceral leishmaniasis in West Anatolia, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 40(5), 637–644. <https://doi.org/10.3906/vet-1508-73>
- Baneth, G., Koutinas, A. F., Solano-Gallego, L., Bourdeau, P., & Ferrer, L. (2008). Canine leishmaniasis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: Part one. *Trends in Parasitology*, 24(7), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.04.001>
- Barroso, P. A., Nevot, M. C., Hoyos, C. L., Locatelli, F. M., Lauthier, J. J., Ruybal, P., Cardozo, R. M., Russo, P. D., Vassiliades, C. N., Mora, M. C., Estévez, J. O., Hashiguchi, Y., Korenaga, M., Basombrió, M. A., & Marco, J. D. (2015). Genetic and clinical characterization of canine leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) infantum* in northeastern Argentina. *Acta Tropica*, 150(1), 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.08.007>
- Boehme, M. W., Werle, E., Kommerell, B., & Raeth, U. (1994). Serum levels of adhesion molecules and thrombomodulin as indicators of vascular injury in severe Plasmodium falciparum malaria. *The Clinical investigator*, 72(8), 598–603. <https://doi.org/10.1007/BF00227452>
- Bogitsh, B. J., Carter, C. E., & Oeltmann, T. N. (2013). *Human parasitology* (4th ed.). Academic Press.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). *Leishmaniasis: Transmission and epidemiology*. In *CDC Yellow Book: Health information for international travel* (2026 ed.). U.S. Department of Health & Human Services. <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/leishmaniasis.html>
- Ciaramella, P., Cortese, L., Corona, M., Ambrosio, R., Di Loria, A., & Persechino, A. (2004). Plasma thrombomodulin levels in dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary Research Communications*, 28(Suppl. 1), 327–330. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000045438.09357.13>
- Ciaramella, P., Oliva, G., De Luna, R., Gradoni, L., Ambrosio, R., Cortese, L., Scalone, A., & Persechino, A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*, 141(21), 539–543. <https://doi.org/10.1136/vr.141.21.539>
- Clark, I. A., Budd, A. C., Alleva, L. M., & Cowden, W. B. (2006). Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. *Malaria journal*, 5, 85. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-85>

- Colella, V., Hodžić, A., Iatta, R., Baneth, G., Alić, A., & Otranto, D. (2019). Zoonotic leishmaniasis, Bosnia and Herzegovina. *Emerging Infectious Diseases*, 25(2), 385–386. <https://doi.org/10.3201/eid2502.181481>
- Conway E. M. (2012). Thrombomodulin and its role in inflammation. *Seminars in immunopathology*, 34(1), 107–125. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0282-8>
- Dahlbäck, B., & Villoutreix, B. O. (2005). Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(7), 1311–1320. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168421.13467.82>
- Dantas-Torres, F. (2007). The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Veterinary Parasitology*, 149(3–4), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.07.007>
- Dantas-Torres, F. (2009). Canine leishmaniosis in South America. *Parasites & Vectors*, 2(Suppl. 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S1-S1>
- Dantas-Torres, F., Solano-Gallego, L., Baneth, G., Ribeiro, V. M., de Paiva-Cavalcanti, M., & Otranto, D. (2012). Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: Unveiled similarities and differences. *Trends in Parasitology*, 28(12), 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.08.007>
- Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., Southan, C., Kohan, D. E., Pollock, J. S., Pollock, D. M., Webb, D. J., & Maguire, J. J. (2016). Endothelin. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>
- Depaquit, J., Naucke, T. J., Schmitt, C., Ferté, H., & Léger, N. (2005). A molecular analysis of the subgenus *Transphlebotomus* Artemiev, 1984 (*Phlebotomus*, Diptera, Phlebotomidae) inferred from ND4 mtDNA with new northern records of *Phlebotomus mascittii* Grassi, 1908. *Parasitology Research*, 95(2), 113–116. <https://doi.org/10.1007/s00436-004-1254-x>
- Dietmann, A., Lackner, P., Helbok, R., Spora, K., Issifou, S., Lell, B., Reindl, M., Kremsner, P. G., & Schmutzhard, E. (2008). Opposed circulating plasma levels of endothelin-1 and C-type natriuretic peptide in children with Plasmodium falciparum malaria. *Malaria Journal*, 7, Article 253. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-253>
- Doygun, N., & Akkan, H. A. (2023). İstanbul ilinde sahipli köpeklerde *Leishmania* hastalığının seroprevalansı. *Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute*, 8(2), 214–222. <https://doi.org/10.51754/cusbed.1288702>
- Düzbeyaz, A., Şakru, N., & Töz, S. (2016). Edirne merkez ilçesi kedi ve köpek evindeki köpeklerde leishmaniasis seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 40(2), 56–58. <https://doi.org/10.5152/tpd.2016.4507>
- Esmon, C. T. (2003). The protein C pathway. *Chest*, 124(3 Suppl), 26S–32S. https://doi.org/10.1378/chest.124.3_suppl.26S
- Faust, S. N., Heyderman, R. S., & Levin, M. (2001). Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Critical care medicine*, 29(7 Suppl), S62–S68. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107001-00022>
- Franssen, S. U., Sanders, M. J., Berriman, M., Petersen, C. A., & Cotton, J. A. (2022). Geographic origin and vertical transmission of *Leishmania infantum* parasites in hunting hounds, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 28(6), 1211–1223. <https://doi.org/10.3201/eid2806.211746>

- Gramiccia, M., & Gradoni, L. (2005). The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*, 35(11–12), 1169–1180. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.001>
- Gültekin, M., Paşa, S., Ural, K., Balıkcı, C., Ekren Aşıcı, G. S., & Gültekin, G. (2017). Oxidative Status and Lipid Profile among Dogs at Different Stages of Visceral Leishmaniasis. *Türkiye parazitolojii dergisi*, 41(4), 183–187. <https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5398>
- Herrera, G., Castillo, A., Ayala, M. S., Flórez, C., Cantillo-Barraza, O., & Ramirez, J. D. (2019). Evaluation of four rapid diagnostic tests for canine and human visceral Leishmaniasis in Colombia. *BMC infectious diseases*, 19(1), 747. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4353-0>
- İça, A. (2004). Köpeklerde leishmaniosis. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(2), 119–124.
- İça, A., İnci, A., Yıldırım, A., Atalay, Ö., & Düzlü, Ö. (2008). Kayseri ve civarında köpeklerde leishmaniosisin Nested-PCR ile araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32(3), 187–191.
- Kaneko, H., Joubara, N., Yoshino, M., Yamazaki, K., Mitumaru, A., Miki, Y., Satake, H., & Shiba, T. (2000). Protective effect of human urinary thrombomodulin on ischemia-reperfusion injury in the canine liver. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 32(2), 87–93. <https://doi.org/10.1159/000008745>
- Kaszak, I., Planellas, M., & Dworecka-Kaszak, B. (2015). Canine leishmaniosis – an emerging disease. *Annals of Parasitology*, 61(2), 69–76.
- Kedzierski, R. M., & Yanagisawa, M. (2001). Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41, 851–876. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.851>
- Kim, S. D., Baker, P., DeLay, J., & Wood, R. D. (2016). Thrombomodulin Expression in Tissues From Dogs With Systemic Inflammatory Disease. *Veterinary pathology*, 53(4), 797–802. <https://doi.org/10.1177/0300985815626571>
- Kohan, D. E., Rossi, N. F., Inscho, E. W., & Pollock, D. M. (2011). Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiological Reviews*, 91(1), 1–77. <https://doi.org/10.1152/physrev.00060.2009>
- Kuleš, J., Gotić, J., Mrljak, V., & Barić Rafaj, R. (2017). Blood markers of fibrinolysis and endothelial activation in canine babesiosis. *BMC veterinary research*, 13(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0995-6>
- Kurosawa, S., Stearns-Kurosawa, D. J., & Kinasewitz, G. T. (2008). Soluble thrombomodulin: a sign of bad times. *Critical care medicine*, 36(3), 985–987. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165FDA7>
- Lin, S. M., Wang, Y. M., Lin, H. C., Lee, K. Y., Huang, C. D., Liu, C. Y., Wang, C. H., & Kuo, H. P. (2008). Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Critical care medicine*, 36(3), 683–689. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31816537D8>
- Latrofa, M. S., Dantas-Torres, F., de Caprariis, D., Cantacessi, C., Capelli, G., Lia, R. P., Breitschwerdt, E. B., & Otranto, D. (2016). Vertical transmission of *Anaplasma platys* and *Leishmania infantum* in dogs during the first half of gestation. *Parasites & vectors*, 9(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1545-y>
- Maia, C., & Campino, L. (2008). Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. *Veterinary Parasitology*, 158(4), 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.07.028>

- Marasciulo, F. L., Montagnani, M., & Potenza, M. A. (2006). Endothelin-1: The yin and yang on vascular function. *Current Medicinal Chemistry*, 13(14), 1655–1665. <https://doi.org/10.2174/092986706777441968>
- Martin, F. A., Murphy, R. P., & Cummins, P. M. (2013). Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 304(12), H1585–H1597. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00096.2013>
- Maruyama, H., Oguma, K., Maeda, S., Kano, R., Tsujimoto, H., Watari, T., Tokuriki, M., & Hasegawa, A. (2004). Molecular cloning of canine thrombomodulin cDNA and expression in normal tissues. *The Journal of veterinary medical science*, 66(11), 1423–1427. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.1423>
- Maurelli, M. P., Bosco, A., Foglia Manzillo, V., Vitale, F., Giaquinto, D., Ciuca, L., Molinaro, G., Cringoli, G., Oliva, G., Rinaldi, L., & Gizzarelli, M. (2020). Clinical, Molecular and Serological Diagnosis of Canine Leishmaniosis: An Integrated Approach. *Veterinary Sciences*, 7(2), 43. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020043>
- Maxie, M. G. (Ed.). (2007). *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals* (5th ed.). Saunders/Elsevier.
- Miró, G., Oliva, G., Cruz, I., Cañavate, C., Mortarino, M., Vischer, C., & Bianciardi, P. (2009). Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Veterinary dermatology*, 20(5-6), 397–404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x>
- Morales-Yuste, M., Martín-Sánchez, J., & Corpas-Lopez, V. (2022). Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Veterinary sciences*, 9(8), 387. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080387>
- Nadaes, N. R., da Costa, L. S., Santana, R. C., LaRocque-de-Freitas, I. F., Vivarini, Á. C., Soares, D. C., Wardini, A. B., Lopes, U. G., & Mota, E. M. (2020). DH82 canine and RAW264.7 murine macrophage cell lines display distinct activation profiles upon interaction with *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 247. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00247>
- Naucke, T. J., & Lorentz, S. (2012). First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniosis from naturally infected dogs in Germany. *Parasites & Vectors*, 5, 67. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-67>
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (Ed.). (2022). *Küçük hayvan iç hastalıkları* (Prof. Dr. Deniz Seyrek-İntaş & G. Arel Saydam, Çev.) (6. baskı). Medipres Yayıncılık.
- O'Sullivan, M. L., O'Grady, M. R., & Minors, S. L. (2007). Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(1), 92–99. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[92:pbeanp\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[92:pbeanp]2.0.co;2)
- Paltrinieri, S., Solano-Gallego, L., Fondati, A., Lubas, G., Gradoni, L., Castagnaro, M., Crotti, A., Maroli, M., Oliva, G., Roura, X., Zatelli, A., Zini, E., & Canine Leishmaniasis Working Group, Italian Society of Veterinarians of Companion Animals (2010). Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1184–1191. <https://doi.org/10.2460/javma.236.11.1184>
- Paramanik, M. (2023). *Leishmaniasis and its vectors*. In *Latest trends in zoology and entomology sciences* (pp. 33–51). AkiNik Publications. https://www.researchgate.net/publication/371566824_Leishmaniasis_and_its_Vectors

Parija, S. C. (2016). *Textbook Of Medical Parasitology: (Protozoology & Helminthology, Text & Colour Atlas)* (4th ed.). NewDelhi: All India Publishers & Distributors.

Perk, N. E., Çavuş, İ., & Özbilgin, A. (2020). Köpeklerde kanin leishmaniasis etkeni *Leishmania tropica*'da ilaç dirençlerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 50(4), 234–243. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.234>

Petkova, S. B., Huang, H., Factor, S. M., Pestell, R. G., Bouzahzah, B., Jelicks, L. A., Weiss, L. M., Douglas, S. A., Wittner, M., & Tanowitz, H. B. (2001). The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *International journal for parasitology*, 31(5-6), 499–511. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00168-0](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00168-0)

Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., & Solter, P. F. (2007). Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(2), 238–242. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[238:dcandi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[238:dcandi]2.0.co;2)

Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., Biondo, A. W., & Solter, P. F. (2004). Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with acquired heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 18(6), 840–844. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<840:peiind>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<840:peiind>2.0.co;2)

Pugliese, A., Di Pietro, S., & Giudice, E. (2006). Clinical and diagnostic patterns of leishmaniasis in the dog. *Veterinary Research Communications*, 30(Suppl. 1), 39–43. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-0009-9>

Reis, A. B., Martins-Filho, O. A., Teixeira-Carvalho, A., Giunchetti, R. C., Carneiro, C. M., Mayrink, W., Tafuri, W. L., & Corrêa-Oliveira, R. (2009). Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 128(1-3), 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.307>

Ribeiro, F. N., de Souza, T. L., Menezes, R. C., Keidel, L., dos Santos, J. P. R., da Silva, I. J., Pelajo-Machado, M., Morgado, F. N., & Porrozzini, R. (2024). Anatomical vascular differences and *Leishmania*-induced vascular morphological changes are associated with a high parasite load in the skin of dogs infected with *Leishmania infantum*. *Pathogens*, 13(5), 371. <https://doi.org/10.3390/pathogens13050371>

Ribeiro, R. R., Michalick, M. S. M., da Silva, M. E., Dos Santos, C. C. P., Frézard, F. J. G., & da Silva, S. M. (2018). Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *BioMed research international*, 2018, 3296893. <https://doi.org/10.1155/2018/3296893>

Rossi, G., Giordano, A., Breda, S., Lisi, C., Roura, X., Zatelli, A., & Paltrinieri, S. (2013). Big-endothelin 1 (big ET-1) and homocysteine in the serum of dogs with chronic kidney disease. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 198(1), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.06.022>

Sakurai, T., Yanagisawa, M., Inoue, A., Ryan, U. S., Kimura, S., Mitsui, Y., Goto, K., & Masaki, T. (1991). cDNA cloning, sequence analysis and tissue distribution of rat preproendothelin-1 mRNA. *Biochemical and biophysical research communications*, 175(1), 44–47. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(05\)81197-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(05)81197-0)

Santos, M. F., Alexandre-Pires, G., Pereira, M. A., Gomes, L., Rodrigues, A. V., Basso, A., Reisinho, A., Meireles, J., Santos-Gomes, G. M., & Pereira da Fonseca, I. (2020). Immunophenotyping of Peripheral Blood, Lymph Node, and Bone Marrow T Lymphocytes During Canine Leishmaniasis and the Impact of Antileishmanial Chemotherapy. *Frontiers in veterinary science*, 7, 375. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00375>

Saridomichelakis, M. N. (2009). Advances in the pathogenesis of canine leishmaniasis: Epidemiologic, clinical and diagnostic implications. *Veterinary Dermatology*, 20(5–6), 471–489. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00823.x>

- Saridomichelakis, M. N., Koutinas, A. F., & Mylonakis, M. E. (2001). Treatment of canine leishmaniosis: An update. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 52(2), 97-106.. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15411>
- Sarquis, J., Parody, N., Montoya, A., Cacheiro-Llaguno, C., Barrera, J. P., Checa, R., Daza, M. A., Carnés, J., & Miró, G. (2024). Clinical validation of circulating immune complexes for use as a diagnostic marker of canine leishmaniosis. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1368929. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1368929>
- Schaer, M., & Gaschen, F. (Eds.). (2023). *Köpek ve kedilerin klinik hekimliği* (3. baskı; N. Altuğ, Çev.). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Sohn, R. H., Deming, C. B., Johns, D. C., Champion, H. C., Bian, C., Gardner, K., & Rade, J. J. (2005). Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood*, 105(10), 3910–3917. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0928>
- Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G., & Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 165(1–2), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.022>
- Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G., & Baneth, G. (2011). LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, 4, 86. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
- Suzuki, K. (2025). Thrombomodulin: A key regulator of intravascular blood coagulation, fibrinolysis, and inflammation, and a treatment for disseminated intravascular coagulation. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 101(2), 75–97. <https://doi.org/10.2183/pjab.101.006>
- Swann, J. W., Priestnall, S. L., Dawson, C., Chang, Y.-M., & Garden, O. A. (2015). Histologic and clinical features of primary and secondary vasculitis: A retrospective study of 42 dogs (2004–2011). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(4), 489–496. <https://doi.org/10.1177/1040638715587934>
- Tessier-Vetzel, D., Tissier, R., Chetboul, V., Carlos, C., Nicolle, A., Benbaron, D., Dandrieux, J., Thoulon, F., Carayon, A., & Pouchelon, J. L. (2006). Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders. *The Veterinary record*, 158(23), 783–788. <https://doi.org/10.1136/vr.158.23.783>
- Thorin, E., & Webb, D. J. (2010). Endothelium-derived endothelin-1. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 459(6), 951–958. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0763-y>
- Tilley, L. P. & Smith, F. W. K., Jr. (Ed.). (2020). *Veteriner hekimlikte 5 dakikada konsultasyon: Köpek ve kedi* (Çev. B. Koç, O. O. Şenel & İ. Ergin). Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN 9786057578884.
- Turchetti, A. P., Souza, T. D., Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2014). Sexual and vertical transmission of visceral leishmaniasis. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(4), 403–407. <https://doi.org/10.3855/jidc.4108>
- Ünlü, A. H., Düz, E., Bilgiç, H. B., Köse, O., & Bakırcı, S. (2019). Van ve Bitlis illerindeki köpeklerde leishmaniasis seroprevalansı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 112–116.
- Van de Wouwer, M., Collen, D., & Conway, E. M. (2004). Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(8), 1374–1383. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000134298.25489.92>

Vanhouette, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. C. (2017). Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiologica*, 219(1), 22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>

Voyvoda, H., Paşa, S., Töz, S. Ö., Özbel, Y., & Ertabaklar, H. (2004). Prevalence of *Leishmania infantum* and *Dirofilaria immitis* infection in dogs in Aydın Province and the Town of Selçuk, İzmir, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 28(6), 1105–1111.

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332(6163), 411–415. <https://doi.org/10.1038/332411a0>

Wahl, J. R., Goetsch, N. J., Young, H. J., Van Maanen, R. J., Johnson, J. D., Pea, A. S., & Brittingham, A. (2005). Murine macrophages produce endothelin-1 after microbial stimulation. *Experimental Biology and Medicine*, 230(9), 652–658. <https://doi.org/10.1177/153537020523000907>

Watanabe-Kusunoki, K., Nakazawa, D., Ishizu, A., & Atsumi, T. (2020). Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Frontiers in immunology*, 11, 575890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575890>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ubeyde ATEŞ
Eğitim	
Lise	Senem Aka Anadolu Lisesi (2017)
Lisans	Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2017-2022)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Manisa Veteriner Hekimler Odası

EK-1 T.C. Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onay Belgesi

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Yeri: DeneY Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu
Toplantı Tarihi: 07 Ağustos 2025
Toplantı Saati: 13:30
Toplantı Sayısı: 2025/7

Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 07 Ağustos 2025 tarihinde Başkan Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN Başkanlığında toplandı.

KARAR :5

Prof. Dr. Uğur AYDOĞDU'nun, "*Leishmaniasisli Köpeklerde Trombomodulin ve Endotelin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi*" isimli projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ
(İMZA)



ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN
BAŞKAN



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

