

Köpeklerde Leishmaniosis

Anıl ÇA

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

Özet: Leishmaniosis, Akdeniz bölgesinde, Orta Do u'da ve Güney Amerika'da köpek ve insanlarda yaygın olarak görülün ve ölümlere yol açabilen zoonotik karakterli bir hastalıktır. Bu derleme, leishmaniosis'e yol açan türlerin sistematikteki yerleri, morfolojileri, hayat siklusları, hastalığın klinik belirtileri, patogenezi, patolojisi, teşhis ve tedavisi gibi önemli bulgularını içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Leishmaniosis

Canine Leishmaniosis

Summary: Leishmaniosis is a widespread and potentially fatal disease present in dogs and humans which live near the Mediterranean region, the Middle East and South America. It is a zoonotically important for public health issues. Our review deals with the canine leishmaniosis. The article briefly highlights some important aspects such as life cycle, clinical signs, pathogenesis, pathology, diagnosis and therapy.

Key Words: Dog, Leishmaniosis

Giri

Leishmaniosis, *Leishmania* türleri tarafından birçok omurgalı konakta görülen, vektör tatarcıklar tarafından nakledilen zoonoz karakterli protozoer bir hastalıktır. Orta Do u'da kertenkelelerde ve memelilerde görülen hastalığın insanlarda en yaygın görüldüğü memeli köpeklerdir. Köpekler, klinik olarak hastalığa yakalanmalarının yanı sıra insanlar tarafından bulaşmak üzere diğer memeliler için hastalığın rezervuarı olması açısından da önem taşımaktadır. Hastalık köpeklerde ölüme kadar giden ciddi problemlere yol açmaktadır (1,38).

Taksonomi

Leishmania türlerinin sistematikteki yeri aşağıda verildiği gibidir (22).

Phylum : *Euglenozoa* Cavalier-Smith, 1981
Order : *Kinetoplastea* Honigberg, 1963
Suborder : *Trypanosomatina* Kent, 1880
Familya : *Trypanosomatidae* Doflein, 1901
Genus : *Leishmania* Ross, 1903 emend.
Safjanova, 1982
Subgenus : *Leishmania* Safjanova, 1982
Species : *Leishmania (Leishmania) infantum*
Leishmania (Leishmania) chagasi
Leishmania (Leishmania) tropica
Subgenus : *Viannia* Lainson & Shaw, 1982
Species : *Leishmania (Viannia) peruviana*

Morfoloji

Leishmania türlerinde, tek kamçılı olma özelliği taşıyan, *Trypanosomatidae* ailesi içinde yer alan öteki türler gibi yapısal özellikler yanında biçimsel özellikler de meydana gelir. Gelişimleri sırasında, promastigot ve amastigot olmak üzere iki ayrı morfolojik form gösterirler (37). Bunun yanında, iki form arasında paramastigot form adı verilen bir geçi formundan da söz edilmektedir (11). Bunlardan, omurgalı konakların makrofaj hücreleri içinde görülen amastigot formu, hareketsiz 2x5 µ büyüklüğünde oval yapıdadır. Giemsa ile yapılan boyamalarda, ortada koyu mor boyanan bir çekirdek, azula ile boyanan mor çubuk şeklinde kinetoplastı görülebilir. Vektör tatarcıkların sindirim sisteminde görülen promastigot formu ise parazitin tek kamçılı halidir. Bu formda vücut 20 µ'a kadar ulaşır. Bu formun boyanma özellikleri amastigot formu ile aynıdır (37,38).

Hayat Siklusu

Leishmania türlerinin hayat siklusu *Phlebotominae* vektörle, vertebralı konak arasında birbirini takip eden düzenli bir döngüyü içerir (11,38). Heteroxene gelişim gösteren etkenin vektörlü üzü *Phlebotomus* ve *Lutzomyia* soyundaki tatarcıklar yapmaktadır.

Parazitler, enfekte vektör tatarcıklar tarafından kan emme sırasında konakçıya verilir ve konakçının makrofaj ve makrofaj benzeri hücrelerine invaginasyonla girerek, parazitofor vakuol içinde gelişmeye başlar (38). Etken, tatarcıkların sindirim

kanalının farklı kısımlarında birkaç morfolojik form göstermektedir. Bu durum, sindirim kanalının de i ik kısımlarındaki farklı ko ullara parazitin uyum sa lamasına ba lanmaktadır (27). Bu ekilde enfekte olan konaktan, vektör kan emme esnasında makrofajlarla birlikte amasigotları da alır. Makrofajların tatarcı ın midesinde parçalanması ile serbest kalan amastigotlar boylarının uzaması ve kamçı geli imi ile promastigotlara dönü ür. Promastigotlar bölünerek ço alırlar ve ön mideye oradan da özefagusa geçerler. Özefagustaki promastigotlar enfektif yapıya sahiptirler ve uzun kamçılarının bulunması, arka uçlarının sivri ve dar olması ile di er promastigot formlardan ayrılırlar. Promastigotların tatarcıkların a ız organeline gelme- siyle döngü tamamlanır (21,30,36).

Etiyoloji

Leishmania soyunda çok sayıda tür bulunmaktadır. Bunlardan, köpeklerin do al konakçısı oldu u ve klinik enfeksiyon meydana getiren türler; *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. tropica*, *L. peruviana*'dır.

L. infantum; köpeklerde en çok tespit edilen türdür. Köpeklerde klinik leishmaniosis vakalarının ço unda bu tür tespit edilmi tir. *L. infantum*'un vektörlü ünü, *Phlebotomus ariasi*, *P. major*, *P. perniciosus*, *P. longicuspis*, *P. chiensis*, *P. mongolensis*, *P. papatasi* yapmaktadır. Türkiye'yi de içine alan tüm Akdeniz kıyı erisinde görülmektedir.

L. chagasi; Güney Amerika'da görülen bir türdür. *Lutzomyia longipalpalis*, *Lu. evansi*, *Lu. gomezi* tür- leri tarafından nakledilmektedir.

L. tropica; tüm Akdeniz ve kom u ülkelerde görülür. Evcil köpek do al konakçı olarak bilinmektedir. Vektör olarak, *Phlebotomus perflievi*, *P. papatasi*, *P. sergenti* tespit edilmi tir.

L. peruviana; Peru'da And da larının 3000 m.'ye kadar olan yükseklikteki bölgelerinde görülmektedir. Bu özelli i ile di er türlerden ayrılır. Vektör olarak, *Lu. verrucarum*, *Lu. peruensis* bulunmu tur (38).

Epidemiyoloji

Leishmaniosis'in olu masını sa layan "neden a ı" içerisinde; *Leishmania* türlerinin bulunmaları, enfekte kona ı tatarcıkların sokmaları, duyarlı kona- ın bir rezervuar yakınında bulunması, kona ın tatar- cık veya rezervuara ait ekosisteme uyması ve konak- taki ba ı klık reaksiyonu, beslenme, çevrenin makro ve mikroiklim yapısındaki; nem, hava hareketi ve

ı klı unsurları yer almaktadır (11). *Leishmania* türleri kurak iklim ko ullarından, nemli tropikal iklim ko- ullarına, yarı çöl arazi artlarından, tropikal orman- lara, deniz seviyesinden, 2500 m. yüksekli e kadar de i en artlarda bulunmaktadır (2).

L. infantum'un etkenli ini yaptı ı Akdeniz iç organ leishmaniosis, özellikle Akdeniz ülkelerindeki sporadik da ılımı ile karakterize olup konak olarak insan ve evcil köpekleri tercih etmektedir. Asıl rez- ervuarın yabancı köpeğiller oldu u, evcil köpeklerin ise hem konak ve hem de rezervuar olarak *Leishmania* odaklarındaki enfeksiyonu destekleyip, sürekli aktif olmasını sa ladıkları anla ılımı tir. Kuru tipte yaralar meydana getiren ve kırsal bölgelerde yaygın olan deri leishmaniosis etkeni *L. tropica* ise, köpeklerde enzootiktir, olu turdu u lezyonlar özellikle burun ve yüzde gözlenebilir (2).

Türkiye'de özellikle *L. infantum*'un olu turdu u Ak- deniz iç organ leishmaniosis görülmektedir. Bu tür- de evcil köpekler hem konak, hem de rezervuar du- rumundadır. Ayrıca Türkiye'de antroponotik tipte epidemilerle karakterize, kuru tip lezyonlar olu turan *L. tropica*'da görülmektedir (8,27,37).

Klinik Belirtiler

Köpek leishmaniosis 5 aylıktan 13 ya ına kadar olan birçok ırkta tespit edilmi tir. Hastalıkta, deri ve iç organ lezyonlarına ba lı semptomlar birlikte görülmektedir (4,11,18).

Deride görülen lezyonlar tipiktir ve dermisteki *Leishmania* amastigotlarına kar ı geli en hücrel immun yanıtın dermisin anatomik yapısında meyda- na getirdi i de i iklikler sonucunda ortaya çıkar (11). Hiperkeratoz, deride zayıflık, elastikiyet kaybı, kuruma, sertle me, depigmentasyon, kepekli dermatitis yaygın deri belirtileridir. Kulak çevresin- de, periorbital bölgede, burun ve a ız kısmında parazi- tin irritasyonu ile meydana gelen epidermal hiperplaziler yanında derinin bütünlü ünün bozulma- sıyla, çok sayıda, açık lezyon, yüzeysel ve düzensiz eksülserasyonlar olu ur. Genellikle ba ta, kulakların sınırında, burunda, gözlerde, bacakların eklem yerle- rinde özellikle de bilek-metatarsus ve tarsus- metatarsus eklemlerinde görülen ülserler yuvarlak ekilli, düzgün sınırlı ve derindir. Genelde dorsal, skapular, torasik ve femoral bölgede bulunan, 3-15 mm. büyüklü üdeki nodüller çok miktarda *Leishmania* amasigotu içerir ve bu nodüller de ülser- le ebilir (11,31). Parazitlerin kıl folliküllerine yerle - mesine ba lı olarak, kılların parlaklı ını ve canlılı ı- nı kaybetmesiyle, ba ta göz çevresinde olmak üzere,

burun çevresinde, kulaklarda, boyunda, toraksta, eklemlerin çıkıntılı yerlerinde ve kuyrukta görülen alopesili alanlar daha sonraları tüm vücuda yayılırlar. Bu özelliği ile uyuz hastalığı ile karıştırılabilmektedir (11).

Hastalık sırasında, tırnaklarda da çetli lezyonlar meydana gelmektedir. Parazitin tırnağın matriksine yerleşmesi ve tırnaktaki sürekli büyüme sonucunda, güçlü kıvrımlarla karakterize onkocryptosis meydana gelir. Bu durum tırnakların normal kullanımını engeller. Bunun yanında interdigital bölgede yangı ve ayak yastıklarında hiperkeratoz sebebiyle artan duyarlılık gözlenir (11,17,31).

Deri lezyonları yanında, en sık rastlanan visceral belirtileri, kilo kaybı ve aktivite azalmasıdır. Böbrekte nefritis ve glomerulonefritise ortaya çıkan böbrek yetmezliği genellikle olarak anoreksi, polyuri, polydipsi, kusma, dorsolumbar bölgede kifozis ve palpasyonda ağrı gözlenir (11,26,31,33). Artralji, nöralji, polyarthritis, interdigital dermatitis ve yarıklara genellikle olarak, hasta güçlüğü yürümektedir (31). Konjunktival membranlarda, kırmızı renkli, mukopurulent ve purulent eksudatla karakterize konjunktivitis vardır. Keratitise genellikle olarak korneada, mavi rekte bulutlanma, pupillar deformasyon ve ülser meydana gelir. Nasal mukozada, trombositopeniye ve ülsürlere genellikle olarak burun kanaması gözlenir. Bukkal mukozada, dudakların iç kısımlarında, yanaklarda ülsürasyonlar görülür. Popliteal ve preskapular lenf yumrularında görülen adenopatiler köpek leishmaniosis'inin erken belirtelerindedir. Sonraları submaksillar ve retrofarengeal lenf yumrularına da yayılır. Nodüllerin palpasyonunda şişlik, sertlik ve ağrı gözlenir (11).

Patogenez ve Patoloji

Tatacıklar ile taşınarak bulaştırılan parazitlerin kandan temizlenmesi, retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından yapılır. Bu mücadele sırasında RES hücreleri çoğalıp büyürler ve sonuçta, her organ retikuloendotelial elemanlardan zenginliği oranında, patolojik değişiklikler olur. Bu nedenle hastalığı karakterize eden en önemli değişiklikler, dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf yumrularında görülür (37).

Buna genellikle olarak RES hücrelerinden zengin lenf yumrularında adenopatiler, kemik iliğinin sıvı arak hemorajik hal alması, dalak ve karaciğerdeki hipertrofi yaygın görülen patolojik bulgulardır (7,11,32,33).

Bunun yanında; gözde keratitis, hemorajik keratokonjunktivitis, immün kompleks birikimine bağlı üveitis, böbreklerde tubuler nekroz ve membranoproliferatif glomerulonefritis, akciğerlerde konjesyon, çetli organlara ait damarlarda yangı ve yangılı damarların yırtılmasına bağlı kanamalar sonucu ekilenen iskemik lezyonlar ayrıca hipokampusta aktif nörofaji gibi patolojik lezyonlar da görülmektedir. (11,14,15,26,28,29).

Leishmania türlerinin yaygın olarak yerleştiği deride ise, granüloematöz, yüzeysel veya derin dermatitis vardır. Çok sayıda makrofaj, plazma hücresi ve az sayıda lenfosit içeren yangısal infiltrat, köpeklerde deri leishmaniosis için tipiktir. Nekrotik makrofajlar yaygındır ve intersitisyumda serbest amastigotlar vardır. Ayrıca yangıda derin dermal tabakanın altında uzamış, şişkinde, kollagen liflerle çevrili fibroblastlar vardır. Bu hücrelerde vakuoller içinde amastigotlar bulunur (19).

Teşhis

Köpeklerde leishmaniosisin teşhisinde mikroskopik muayene ve kültür, gecikmiş ağrı duyarlılık testleri, serolojik yöntemler ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Mikroskopik Muayene ve Dokuların Kültüre Edilmesi

Köpek leishmaniosisinin laboratuvar tanısında parazitlerin mikroskop altında görüldüğü teknik temel kabul edilir. Üretim teknikleri, yani direkt muayeneden kaçan parazitlerin kültürde veya laboratuvar rodentlerinde yetiştirilmesi, direkt mikroskopi için son derece faydalıdır (11).

Lenf yumrularındaki şişkin leishmaniosis'in ilk belirtilerinden olduğundan, öncelikle lenf yumrularından, kemik iliğinden aspirasyon sıvıları ile karaciğer ve dalaktan punksiyon materyalleri alınır. Elde edilen sıvılar bir lama konup, froti çekilir ve Giemsa yada Giemsa-May Grünwald ile boyanır ve intraselüler amastigot formları görülür. Ancak froti yapımı sırasındaki fiziksel hareketle parazit taşıyan kırılğan konakçı hücresinin parçalanması sonucunda amastigotların genellikle serbest ve ekstraselüler olarak görülebileceği de unutulmamalıdır (11,31,37).

Köpek leishmaniosisinde deriden de parazitik tanı için faydalıdır. Muayene için ülsürlere, nodüller ve kabuklu lezyonlardan alınan materyaller benzer şekilde incelenebilir (11). Direkt parazitolojik tanı yanında, *Leishmania*'nın teşhisinde üpheli materya-

lin in-vitro kültürü de te histe yaygın olarak kullanılmaktadır. Materyalin alınması sırasında aseptik önlemlere dikkat edilmelidir. Uygun metotlarla alınan üpheli materyaller uygun vasatlara aktarılırlar. Bu vasatlardan en çok kullanılan NNN agardır (11,23,37).

Gecikmi A ırı Duyarlılık Testi (Montenegro Reaksiyonu)

Bu test ilk kez Montenegro tarafından uygulanan *Leishmania* kültür antijenlerinin, deri içine inokulasyonu ekinde uygulanan allerjik bir testtir (6,37).

Geçikmi tip a ırı duyarlılık reaksiyonu için 0.1 ml leishmanin, intradermal olarak, abdominal duvara uygulanır. Uygulamadan 72 saat sonra indurasyonun çapı ölçülür ve indurasyonun sınırı kalemle i aretlenir. 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir (6,37).

Serolojik Te his

Köpek leishmaniosis için en iyi te his yolu, kemik ili i ve lenf yumrusundan hazırlanan frotilerde parazitini direkt görülmesidir. Ancak bazı durumlarda enfekte hayvanlarda parazit tespit edilememektedir.

Bu gibi durumlarda serumda parazit spesifik antikorların tespiti için serolojik testlere de ba vurulmaktadır. Leishmaniosis için hisinde IFAT, ELISA, C-ELISA, Dot-ELISA, DAT testleri kullanılmaktadır (9,16,31,37).

Moleküler Te his

Son yıllarda moleküler biyolojideki geli melere paralel olarak kullanıma giren parazit DNA'sının tespiti esasına dayanan metotlar, daha duyarlı ve hızlı bir biçimde hastalığın te his edilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemlerin ba nda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gelmektedir. Bunun yanında PCR reaksiyonlarını takiben uygulanan blotting yöntemleri de yaygın olarak kullanılmaya ba lanmıştır. Di er yöntemlerle kandan te his yapılmasının güç olmasına karşın, PCR yöntemleri rahatlıkla kullanılabilir (13,20,25).

Tedavi

Leishmaniosis tedavisinde farklı ilaç seçenekleri mevcuttur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar ve tedavi protokolleri Tablo 1'de verilmiştir (5,37,38).

Tablo 1. Köpek Leishmaniosisinin Tedavisinde Sıklıkla Kullanılan İlaçlar.

Pentavalan antimon bileşikleri olan meglumine antimonate ve sodium stibogluconate tedavide oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların, intramusküler yapılan uygulamalarında musküler fibrozis ve abse oluşumu gibi yan etkileri olduğundan subkutan kullanımı tavsiye edilmektedir (3,5,10,12,18).

Allopurinol'ün kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. İlaç RNA sentezini bloke ederek protozoonun gelişimini engeller. Allopurinol oral olarak tek başına uygulanabileceği gibi subkutan olarak uygulanan pentavalan antimon preparatları ile birlikte de kullanılabilir (5,24,34,35).

Amphotericin B, *Streptomyces nodosus* aktinomisetlerinden elde edilen makrolid grubu bir preparattır. Özellikle anti-fungal olmasına karşın bazı protozoonlarda da etkinliği saptanmıştır. Bu ilaç nefrotoksik özelliği sebebiyle fazla tercih edilmemektedir. Ancak bu dezavantaj lipozomalize formülasyonları ile giderilmeye çalışılmaktadır (5,38).

Bu ilaçların yanında leishmaniosisin tedavisinde Aminosidine, Pentamidine, Alkylphosphocholines, Metranidazole, Ketocanazole, Fluconazole gibi preparatlar da kullanılmaktadır (5).

Kaynaklar

1. Abranches P, Silva-Pereira CD, Conceição-Silva FM, Santos-Gomes GM, Janz JG, 1991. Canine leishmaniasis: Pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J Parasitol.*, 77(4):557-561.
2. Adler S, 1964. *Leishmania* Dawes B. eds., *Advances in Parasitology*. Vol.2 Academic Press New York, London, p: 35-78.
3. Baneth G, Aroch I, Zuri G, Harrus S, Schnur F, Jaffe L, 1996. A new focus of canine leishmaniasis in central Israel. *Journal of Israel Veterinary Medicine*. 51(1):43-44.
4. Baneth G, Schnur LF, Keren E, Aroch I, Zuri G, Harrus S, Jaffe L, 1997. Canine visceral leishmaniasis in central Israel – an emerging zoonosis. *Journal of Israel Veterinary Medicine*. 52(1):24.
5. Baneth G, Shaw SE, 2002. Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol.*, 106:315-324.
6. Cardoso L, Neto F, Sousa JC, Rodrigues M, Cabral M, 1998. Use of leishmanin skin test in the detection of canine *Leishmania*-specific cellular immunity. *Vet Parasitol.*, 79:213-220.
7. Carrasco L, Chacón M de Lara F, Martín E, Hervás J, Molleda JM, Gómez-Villamandos JC, López R, 1997. Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *Vet Rec.*, 141:519-521.
8. Coşkun , Batmaz H, Aydın L, Yılmaz F, 1997. Seroprevalance of *Leishmania infantum* infection of dogs in the western part of Turkey. *T Parasitol Derg.*, 21(3):287-291.
9. Dye C, Vidor E, Dereure J, 1993. Serological diagnosis of leishmaniasis: on detecting infection as well as disease. *Epidemiol Infect.*, 103:647-656.
10. El-Shoura SM, Sheikh AK, 1991. Fine structure of *Leishmania donovani* in bone marrow aspirates from a patient with visceral leishmaniasis before and during treatment with sodium stibogluconate. *Trop Med Parasitol.*, 42:119-126.
11. Evans DA, Rebêlo ME, 1996. *Hand Book of Visceral-Cutaneous Leishmaniasis in the Domestic Dog*. Instituto de Protecção da Produção Agro-Alimentar Centro Nacional de Protecção e Controlo Zoo-Sanitário.
12. Ferrer L, Aisa MJ, Roura X, Portús M, 1995. Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniasis. *Vet Rec.*, 136:514-516.
13. Fisa R, Riera C, Gállego M, Manubens J, Portús M, 2001. Nested PCR for diagnosis of canine leishmaniosis in peripheral blood, lymph node and bone marrow aspirates. *Vet Parasitol.*, 99:105-111.
14. Garcia-Alonso M, Blanco A, Reina D, Serrano FJ, Alonso C, Nieto CG, 1996. Immunopathology of the uveitis in canine leishmaniasis. *Parasit Immunol.*, 18:617-623.
15. George JW, Nielsen SW, Shively JN, Hopek S, Mroz S, 1976. Canine leishmaniasis with amyloidosis. *Vet Pathol.*, 13:365-373.
16. Ginel PJ, Mozos E, Fernández A, Martínez A, Molleda JM, 1993. Canine pemphigus foliaceus associated with leishmaniasis. *Vet Rec.*, 133:526-527.
17. Guessous-Idrissi N, Berrag B, Riyad M, Sahibi H, Bichichi M, Rhalem A, 1997. Short report: *Leishmania tropica* Etiological agent of a case of canine visceral leishmaniasis in northern Morocco. *Am J Trop Med Hyg.*, 57(2):172-173.

18. Guy M, Bailey W, Snowden K, 1993. Canine leishmaniasis. *Vet Rec.*, 396.
19. Hervás Rodriguez J, Mozos E, Méndez A, Pérez J, Gómez-Villamandos JC, 1996. *Leishmania* infection of canine skin fibroblast in vivo. *Vet Pathol.*, 33:469-473.
20. Lachaud L, Marchegui-Hammami S, Chabbert E, Dereure J, Dedet JP, Bastien P, 2002. Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.*, 40 (1): 210-215.
21. Lawyer PG, Ngumbi PM, Anjili CO, Odongo SO, Mebrahtu YB, Githure JI, Koech DK, Roberts CR, 1990. Development of *Leishmania major* in *Phlebotomus duboscqi* and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Pshycodidae). *Am J Trop Med Hyg.*, 43(1):31-43.
22. Leedale GF, Vickerman K. 2000. Phylum Euglenozoa. Lee JJ, Leedale GF, eds, The Illustrated Guide to the Protozoa. Second Edition *Organisms Traditionally Referred to as Protozoa*, or Newly Discoverd Groups. Society of Protozoologists Allen Press Inc. Lawrence, U.S.A. Volume I. p: 1135-1185.
23. Levine DN, 1985. Veterinary Protozoology. Chapt 2,48-55 Iowa State University Press.
24. Liste F, Gascon M, 1995. Allopurinol in the treatment of canine visceral leishmaniasis. *Vet Rec.*, 137:23-24.
25. Müller N, Zimmermann V, Forster U, Bienz M, Gottstein B, Welle M, 2003. PCR-based detection of canine *Leishmania* infections in formalin-fixed and paraffin-embedded skin biopsies: elaboration of a protocol for quality assessment of the diagnostic amplification reaction. *Vet Parasitol.*, 114:223-229.
26. Nieto CG, Navarette I, Habela MA, Serrano F, Redondo E, 1992. Pathological changes in kidneys of dogs with natural *Leishmania* infection. *Vet Parasitol.*, 45:33-47.
27. Özcel MA, Daldal N, 1997. Artropod Hastalıkları Vektörler. *Türkiye Parazitoloji Derne i Yayını*, yayın no:13, zmir.
28. Pumarola M, Brevik L, Badiola J, Vargas A, Domingo M, Ferrer L, 1991. Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *J Comp Path.*, 105:279-286.
29. Rafyi A, Niak AL, Naghshineh R, Aboutorabian H, 1968. Canine visceral leishmaniasis in Iran. *Vet Rec.*, 83:269-278.
30. Ribeiro JMC, 1989. Vector saliva and its role in parasite transmission. *Exp Parasitol.*, 69:104-106.
31. Slappendel RJ, 1988. Canine leishmaniasis. *Veterinary Quarterly.* 10(1):1-16.
32. Spreng D, 1993. Leishmanial polyarthritis in two dogs. *J Small Anim Pract.*, 34:559-563.
33. Valladares JE, Riera C, Pastor J, Gállego M, Portús M, Arboix M, 1997. Hepatobiliar and renal failure in a dog experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Rec.*, 141:574-575.
34. Vercammen F, De Deken R, 1995. Treatment of canine leishmaniasis with allopurinol. *Vet Rec.*, 252.
35. Vercammen F, De Deken R, 1996. Antibody kinetics during allopurinol treatment in canine leishmaniasis. *Vet Rec.*, 139:264.
36. Wargburg A, Schlein Y, 1986. The effect of post-bloodmeal nutrition of *Phlebotomus papatasi* on the transmission of *Leishmania major*. *Am J Trop Med Hyg.*, 35(5):926-930.
37. Ya arol , 1981. Leishmaniasis. *T. Parazitoloji Derne i Yayını*, Yayın No:2.
38. Zuckerman A, Lainson R, 1977. Leishmania. Kreier JP, eds, 1977. *Parasitic Protozoa*. Vol 1:Chapt 3, Academic Press New York, San Francisco, London. 57-133.

Yazı ma Adresi:

Ara . Gör. Dr. Anıl ÇA
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı
38090 Kocasinan/KAYSER
E-mail: anilica@erciyes.edu.tr

