

Canine Visceral Leishmaniasis'in Farklı Evrelerinde Ekokardiyografik Ejeksiyon Fraksiyonu ve Fraksiyonel Kısalmının Değerlendirilmesi[#]

Canberk BALIKCI^{1*} Kerem URAL¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

[#] Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-1507 nolu proje ile desteklenmiştir.

*Corresponding author e-mail: canberkbalikci@gmail.com

ÖZ

Bu çalışmada Canine Visceral Leishmaniasis'in farklı evrelerinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) parametrelerinin değerlendirilerek tanıda ve sağaltım monitörizasyonunda fayda sağlaması amaçlanmıştır. Araştırmanın materyalini, 28'i *L. infantum* ile doğal enfekte 7'si de sağlıklı olmak üzere toplam 35 köpek oluşturdu. Klinik bulgular temelinde VL şüpheli tanısı konulan köpeklerde kan örneğinde hızlı ELİSA prensibiyle çalışan test kiti pozitifliği ile VL tanısı kesinleştirildi. Çalışmaya dahil edilmesi uygun görülen VL'li köpekler, "LeishVet Çalışma Grubu" nun önerdiği evreleme dikkate alınarak 4 farklı gruptan (her grupta n=7) birinde değerlendirildi. EKO, M mod incelemeler sağ parasternal kısa ekseninde gerçekleştirildi ve sol ventrikül EF ve FS parametreleri belirlendi. Çalışmadaki kontrol grubu olguların EF değeri (%) 48 ile 74 ve FS değeri (%) 24 ile 38, olduğu saptandı. I. gruptaki olgularda EF değeri (%) 59 ile 74 ve FS değeri (%) 31 ile 42 arasında olduğu görüldü. II. gruptaki olgularda EF değeri (%) 58 ile 93 ve FS değeri (%) 29 ile 63 arasında idi. III. gruptaki olgularda EF değeri (%) 35.3 ile 93.8 ve FS değeri (%) 16.4 ile 50 arasında değişmekteydi. IV. gruptaki olgularda ise EF değeri (%) 52 ile 82 ve FS değeri (%) 27 ile 50 arasında olduğu belirlendi. Sonuç olarak Leishvet Çalışma Grubunun serolojik, klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alındığında 4 farklı grupta (evre I-IV) yer alan olgularımızda ekokardiyografik [FS'de ve EF'de azalma (sistolik disfonksiyon)] değerlendirmenin CVL'li köpeklerde dikkate alınması gerektiği söylenebilir. CVL'li köpeklerde intravital diyagnoza katkı sağlayan kardiyak değişikliklerin üzerinde önemle durulması ve gerekli ilave sağaltım protokollerinin uygulanması fayda sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Leishmaniasis, ekokardiyografi, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, köpek

Assessment of Echocardiographic Ejection Fraction and Fractional Shortness at Different Stages of Canine Visceral Leishmaniasis

ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate EF and FS parameters at different stages of canine visceral leishmaniasis to benefit in diagnosis and treatment monitoring. A total of 35 dogs, 28 of which were infected with *L. infantum* and 7 of which were healthy, constituted the material of study. VL diagnosis was confirmed with test kit positivity with fast ELISA on blood samples. VL dogs eligible for inclusion into study were evaluated in 4 different groups (n = 7, each group), according to "LeishVet Working Group". ECHO, studies were performed on the right parasternal short axis and EF and FS parameters were detected. In control group, EF values (%) was found between 48 and 74, FS(%) value between 24 and 38. EF value was found between 59 and 74, FS value was between 31 and 42 in group I. EF value was found between 58 and 93, FS value was between 29 and 63 in group II. EF value was found between 35.3 and 93.8, FS value was between 16.4 and 50 in group III. EF value was between 52 and 82, FS value was between 27 and 50 in group IV. As a result, when we considered the LWG, it can be said that echocardiographic evaluation [reduction in FS, EF (systolic dysfunction)] should be performed into account in CVL dogs. It may be beneficial to focus on cardiac changes contributing to the intravital diagnosis in CVL dogs and to apply the necessary additional treatment protocols.

Key words: Leishmaniasis, echocardiography, ejection fraction, fractional shortening, dog

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından zoonotik, çeşitli uygulamalarla kontrol altına alınmadığında prognozu kötü sonuçlanan, oldukça önemli ve üzerinde durulması gereken aciller arasında gösterilen Visseral Leishmaniasis (VL) günümüzde hem insanlarda hem de köpeklerde gösterdiği yakın hastalık bulgularıyla öne çıkmaktadır. Hastalık durumunda köpekler hem rezervuar hem de konak olarak rol göstererek memeli hayvanları ve toplum sağlığını tehdit etmektedir. Türkiye de dahil olmak üzere hastalığın belirlendiği 88 ülkede 200 milyon insanın tehlike altında olduğu, her enfekte 1 insana karşı, öncesinde en az 200 köpeğin enfekte olmasına karşılık geldiği bilinmektedir (Candido ve ark., 2008).

Canine Visceral Leishmaniasis'de meydana gelen klinik bulgular parazitin kendisi tarafından oluşturulmakta, oluşan aşırı miktardaki B hücre aktivitesi dolaşımında immunkomplekslerin açığa çıkmasına ve bunların doku ve organlarda depolanması sonucunda poliartritis, üveitis, glomerulonefrit ve vaskülitis şekillenmesine neden olmaktadır (Lopez ve ark., 1996). CVL'de oluşan bazı deri lezyonlarının vaskülitisle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Affolter, 1997). Buna karşın CVL'de oluşan iç organlardaki hasarın generalize vaskülitis ile ilişkili olduğu nadiren tanımlanabilmektedir (Pumarola ve ark., 1991). Bunun yanı sıra CVL ile ilişkili miyokarditis nadiren bildirilmektedir.

Kalpde gelişen hasarın ve şekillenen patolojik değişikliklerin belirlenmesinde kullanılan, altın diagnostik öneme sahip muayene yöntemlerinden birisi de ekokardiyografidir (EKO). EKO, küçük hayvan sağlığında edinsel ve kongenital kalp yetmezliklerinin tanısında 1970'lerin sonundan beri kullanılmaktadır (Mashiro ve ark., 1976; Torre ve ark., 2000). Fakat leishmaniasisli köpeklerde kalpteki patolojik değişikliklere yönelik az sayıda literatür bulunmaktadır. Bir çalışmada leishmaniasisli köpeklerde EKO muayenesi yapılmış ve sonucunda sekonder sistemik hipertansiyon nedenli sol ventriküler hipertrofi belirlenmiştir (Cortadellas ve ark., 2006). Leishmaniasisli köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise yapılan EKO muayenesi sonucunda bir köpekte pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) belirlenmiştir. Fakat araştırmacılar, ilerideki çalışmalarda olgu sayısını artırarak çalışmanın tekrarlanması gerektiği kanısına varmışlardır. (Paradies ve ark., 2012).

Çeşitli saf ırk köpek kalplerinin anatomik verilerinin sağlanması amacıyla yapılan ekokardiyografik ölçümler ile ilgili çalışmalarda da görüldüğü üzere

sol ventriküler sitolik ve diyastolik çaplar (LVIDs, LVIDd), ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) gibi ölçüm parametreleri kalbin fonksiyonel ve anatomik olarak değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir (Bavegms ve ark., 2007; Gooding ve ark., 1986; Gugjoo ve ark., 2014).

FS ve EF kalbin sistolik performansını değerlendirmeye yarayan parametrelerdir. Çeşitli yapılan çalışmalarda köpeklerdeki referans aralığı diğer bazı parametreler ile (LVIDd, LVIDd) belirlenmiştir (Bavegms ve ark., 2007; Crippa ve ark., 1992; Gugjoo ve ark., 2014; Lehtinen ve ark., 2016; Lonsdale ve ark., 1998; Tai ve Huang., 2013). Bu çalışmada canine visceral leishmaniasisin farklı evrelerinde EF ve FS parametrelerinin değerlendirilerek tanı ve sağaltım monitörizasyonunda fayda sağlaması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Araştırmanın hayvan materyalini, 28'i *L. infantum* ile doğal enfekte (önceden herhangi bir sağaltım uygulaması yapılmamış), 7'si de sağlıklı olmak üzere toplam 35 köpek oluşturdu. Enfekte köpekler, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniği'ne CVL ile uyumlu klinik bulgulardan (hipotrikozis, perioküler alopesi, deri lezyonları, kilo kaybı, onikogripozis, lenfadenopati ve benzeri) bir ya da birkaçını gösteren olgulardan seçildi. Araştırma protokolü, Adnan Menderes Üniversitesi HADYEK tarafından onaylanmıştır (no: 64583101/2014/118, 29.08.2014).

Klinik bulgular temelinde VL şüpheli tanısı konulan köpeklerde lenf yumrusu aspiratında amastigot görülmesi ve/veya kan örneğinde hızlı ELISA prensibiyle çalışan test kiti (Snap Leishmania, Idexx, USA) pozitifliği ile VL tanısı kesinleştirildi (Athanasio ve ark., 2014). *L. infantum* ile enfekte olduğu saptanan köpeklerin vektörlerle nakledilen ve kardiyak hasara yol açabilen *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* ve *Dirofilaria immitis* ile koenfekte olup olmadıkları hızlı test kiti (SNAP 4Dx plus, Idexx, USA) ile araştırıldı ve yalnızca *L. infantum* ile enfekte köpekler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmesi uygun görülen VL'li köpekler, "LeishVet Çalışma Grubu" nun serolojik, klinik ve laboratuvar bulgular temelinde önerdiği evreleme (Solano-Gallego ve ark., 2011) dikkate alınarak 4 farklı gruptan (her grupta n=7) birinde değerlendirildi. Buna göre;

I. grupta CVL'in I. evresindeki olgular (hafif),

II. grupta CVL'in II. evresindeki olgular (orta şiddetli),

III. grupta CVL'nin III. evresindeki olgular (şiddetli) ve

IV. grupta CVL'nin IV. evresindeki olgular (çok şiddetli) olgular yer aldı.

Sağlıklı kontrol grubu (V. grup), kliniğe aşı veya sağlık kontrolü amacıyla getirilen, klinik ve laboratuvar değerlendirilmelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan her iki cinsiyetten ve VL'li gruplarına benzer yaş aralığındaki köpeklerden (n=7) oluşturuldu.

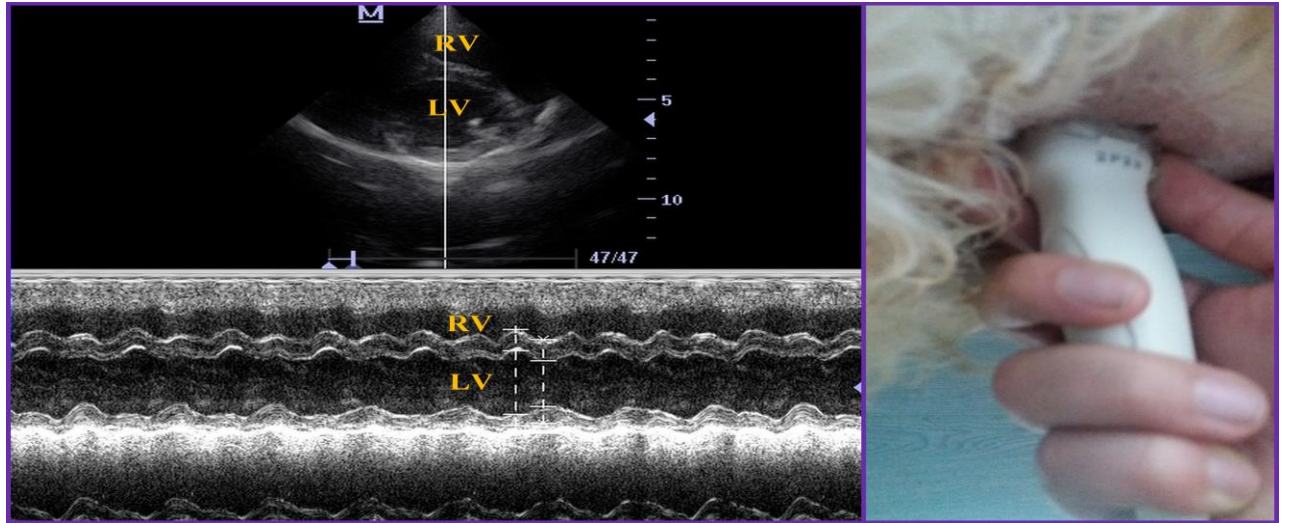
Olguların iki boyutlu M mod EKO incelemeleri, portatif EKO cihazı kullanılarak yapıldı (Mindray M5, Türkiye). EKO, M mod incelemeler köpekler sağ tarafına yatırılarak, sağ parasternal kısa eksen (4.-6. interkostal aralık) ultrason jeli kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 1-2). Muayeneden hemen önce olguların, sağ koltuk altı bölgesi tıraş edildi. Sonuçlar üzerine etki oluşturmaması adına, EKO uygulamasında herhangi bir anesteziik madde kullanılmadı. EKO ölçümlerinde kategorik parametreler sol ventrikül EF ve FS parametreleri belirlendi. Dolayısıyla da ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ölçüldü (Biais ve ark.,

2012; Mashiro ve ark., 1976; Mjostada ve ark., 2012; Testuz ve ark., 2013).



Şekil 1. Olguların ekokardiyografik muayenelerinin gerçekleştirilmesi

Figure 1. Realization of echocardiographic examinations of cases



Şekil 2. Sağ parasternal kısa ekseninde sağ ve sol ventrikülün görüntülenmesi

Figure 2. Right and left ventricular imaging atright parasternal short axis

BULGULAR

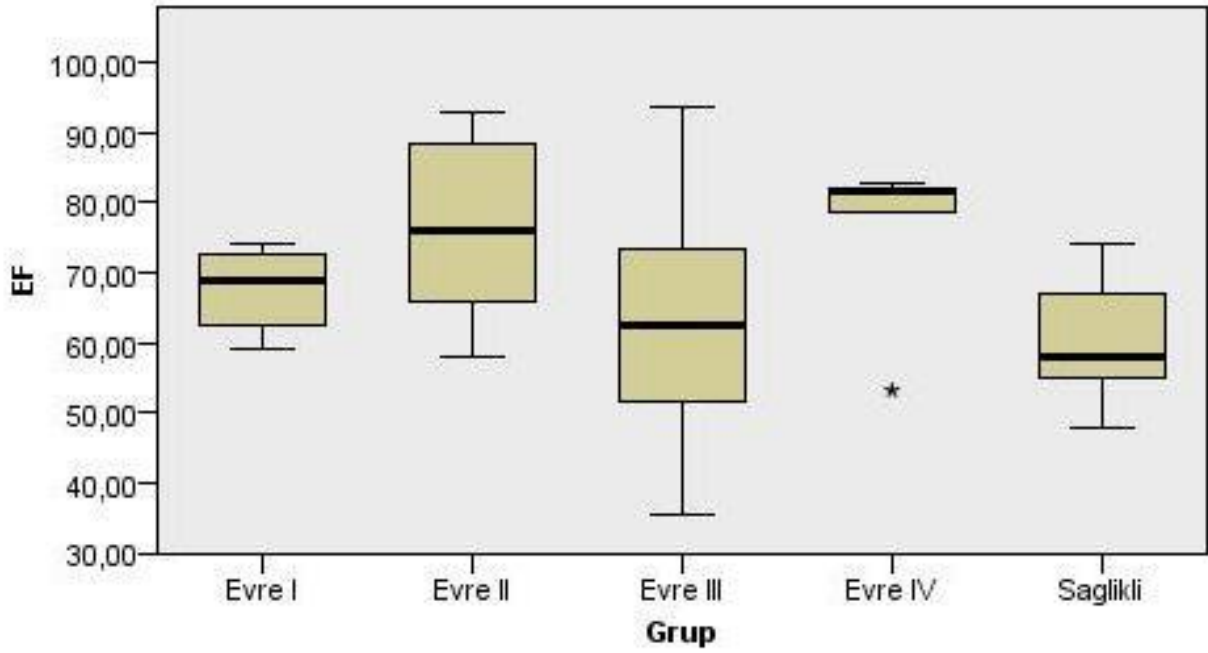
Leishmaniasis ile enfekte (I.-IV.) grupların ve kontrol grubunun (V.)EKO muayenesi tek sefer yapılmıştır. Çalışmadaki kontrol grubu olguların EF değeri (%) 48 ile 74 ve FS değeri (%) 24 ile 38 olduğu saptandı. Grup I'de IV'e doğru EF değerleri

sırasıyla % 59-74, 58-93, 35.3-93.8, 52-82 ve FS değerleri ise sırasıyla 31-42, 29-63, 16.4-50, 27-50 olarak tespit edildi. (Tablo 1).İncelenen parametrelerde (FS, EF) bireysel manada istatistiksel olmayan farklılıklar mevcut olsa da, genel değerlendirmede gruplar arası farklılık saptanamadı (Şekil 3-4).

Tablo 1.EKO bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesi
Table 1. Statistical evaluation of ECHO findings

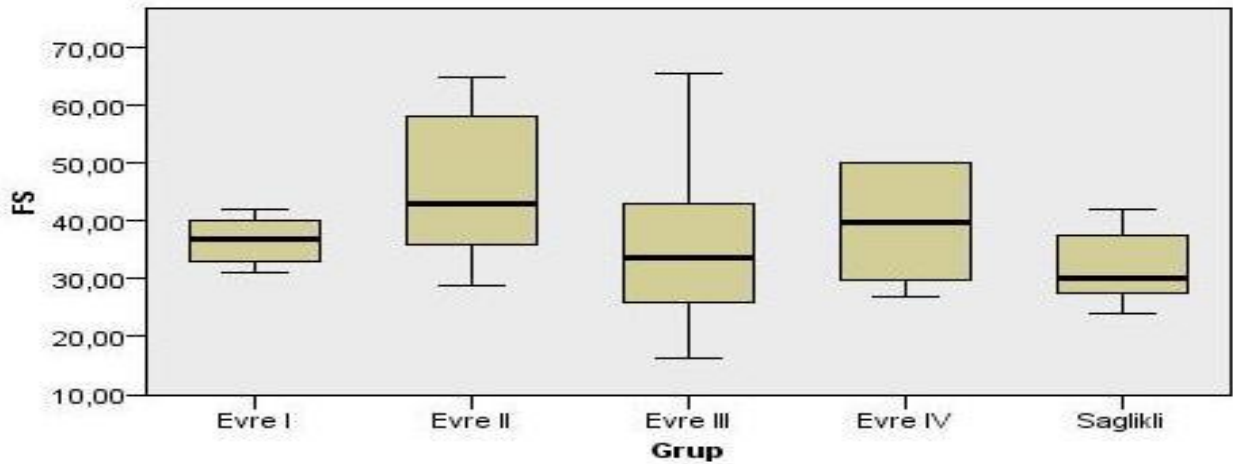
Veri	Gruplar					P değeri
	I	II	III	IV	V	
EF	67.4±6.1 (59-74)	76.6±14.4 (58-93)	64.6±19.2 (35.3-93.8)	73±14 (52-82.6)	60.6±9.3 (48-74)	0.200
FS	36.6±4.4 (31-42)	46.4±14.4 (29-65)	37.2±16.2 (16.4-65.4)	37.6±11.2 (26.9-50)	32.3±6.8 (24-42)	0.635

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



Şekil 3.EF parametresinin gruplara göre dağılımına ilişkin kutu grafiği
Figure 3.Box graph of distribution of EF parameter by groups

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



Şekil 4.FS parametresinin gruplara göre dağılımına ilişkin kutu grafiği
Figure 4.Box graph of distribution of FS parameter by groups

TARTIŞMA VE SONUÇ

CVL'de myokardiyel lezyonların gelişebileceği (Alves ve ark., 2010; Lopez-Pena ve ark., 2009; Torrent ve ark., 2005) ve hastalık etkeni olarak bilinen Leishmania türlerinin kardiyak dokuya penetrasyon yaptığı bildirimleri (Font ve ark., 1993; Lopez-Pena ve ark., 2009; Torrent ve ark., 2005; Zabala ve ark., 2005) göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın farklı evrelerindeki köpeklerde kardiyak tutulumun EKO muayeneleri ile araştırılması gerekliliği açıktır. İlâveten kardiyak ritim bozuklukları ve supuratif karakterde olmayan myokarditis gibi değişikliklerin oluşageldiği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (Blavier ve ark., 2001; Lopez-Pena ve ark., 2009; Torrent ve ark., 2005; Zabala ve ark., 2005). Alves ve ark.(2010) CVL ile infekte köpeklerin sitolojik muayenesinde 2 semptomatik köpeğin kalp ve akciğerinde ve 1 asemptomatik köpeğin kalbinde amastigotları belirlemişlerdir.

Tai ve Huang, (2013) 40 adet sağlıklı köpek üzerinde gerçekleştirmiş olduğu çalışmada EF (%) ve FS (%) ölçümlerini (ortalama \pm standart sapma) sırasıyla 75.2 ± 14.7 , 44.3 ± 6.8 olarak belirlemişlerdir. Gugjoo ve ark. (2014) 24 adet sağlıklı Labrador retriever köpek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada EF(%) ve FS (%) ölçümünü sırasıyla 65.5 ± 2.15 ve 35.9 ± 1.56 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmadaki aynı ölçümlerin aralıkları (min-maks) ise aynı sıra ile $45.5-81.35$ ve $18.75-49.6$ olarak belirlenmiştir. Lehtinen ve ark. (2016) 78 adet sağlıklı Salukis ırkı köpek üzerinde gerçekleştirmiş olduğu çalışmada EF(%) ve FS (%) ölçümünü sırasıyla $48,9$, $27,5$ olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmadaki aynı ölçümlerin aralıkları (min-maks) ise aynı sıra ile $38,6-59,1$ ve $20,3-34,6$ olarak belirlendiği bildirilmiştir. Bavegams ve ark. (2007) 105 adet sağlıklı Whippet ırkı köpek üzerinde gerçekleştirmiş olduğu çalışmada EF(%) ve FS (%) ölçümünü sırasıyla 61.3 ± 8.1 ve 27.7 ± 5.2 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmadaki aynı ölçümlerin aralıkları (min-maks) ise aynı sıra ile $44.7-77.3$ ve $18.1-39.2$ olarak belirlendiği bildirilmiştir. Bir başka araştırmada Lonsdale ve ark.(1998) 39 adet sağlıklı, antreman yaptırılan/antreman yaptırılmayan Greyhound ırkı köpeklerde FS (%) değerini sırasıyla 33 ± 6 ve 30 ± 6 olarak belirlemişlerdir. Crippa ve ark. (1992) 50 adet sağlıklı Beagle ırkı köpek üzerinde yapmış oldukları çalışmada EF(%) ve FS (%) ölçümünü sırasıyla 77 ± 10 ve 40 ± 9 olarak belirlemişlerdir. Yapılan çalışmadaki aynı ölçümlerin aralıkları (min-maks) ise aynı sıra ile $40-100$ ve $20-70$ olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise EF (%) ölçümü gruplara göre sırasıyla (evre I, evre II, evre III, evre IV ve sağlıklı grubun ortalama \pm standart sapma ve aralığı) $67,4 \pm 6,1$ (59-74), $76,6 \pm 14,4$

(58-93), $64,6 \pm 19,2$ (35,3-93,8), 73 ± 14 (52-82,6) ve $60,6 \pm 9,3$ (48-74) olarak belirlendi. FS (%) ölçümü gruplara göre sırasıyla (evre I, evre II, evre III, evre IV ve sağlıklı grubun ortalama \pm standart sapma ve aralığı) $36,6 \pm 4,4$ (31-42), $46,4 \pm 14,4$ (29-65), $37,2 \pm 16,2$ (16,4-65,4), $37,6 \pm 11,2$ (26,9-50) ve $32,3 \pm 6,8$ (24-42) olarak belirlenmiştir.

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde en sıklıkla kullanılan ekokardiyografik metot, M-mod sol ventriküler Fraksiyonel Kısalmanın (FS) ölçümüdür (Boon, 1998; Cornell ve ark., 2004; Kittelson ve Kienle, 1998; Moise ve Fox, 1999). Bunu destekler mahiyette sol ventriküler sistolik fonksiyonların Veteriner Hekimlik alanında değerlendirilmesi açısından detaylı literatür taramaları, köpeklerde gerçekleştirilen çoğu çalışmanın FS baz alınarak gerçekleştirildiğini göstermektedir (Dukes-McEwan ve ark., 2003). Köpeklerde 20 ile 25 arasından daha az değerlerin anormal derecede düşük olduğu ve sistolik disfonksiyonu gösterdiği bildirilmektedir. Buna karşın eğer belirgin bir mitral regurgitasyon mevcutsa FS yanlış değerlendirilebilir. Sağlıklı köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda FS (%) değerinin >30 olması gerektiği (Boon, 1998; Cornell ve ark., 2004; Kittelson ve Kienle, 1998; Moise ve Fox, 1999) ve bu değer altına düştüğü durumlarda dilate kardiyomyopati şekillenebileceği bildirilmektedir (Dukes-McEwan ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda grupların ortalamalarına bakıldığında istatistiksel açıdan herhangi bir azalma ya da farklılık görülmemesine karşın olgular bireysel olarak değerlendirildiğinde evre II' de bir olguda (29), evre III de iki olguda (25 ve $16,4$) ve evre IV'de ise 3 olguda (27 , $26,9$ ve $29,8$) FS değerinde azalma tespit edilmiştir. Evre arttıkça serum biyokimyasal biyobelirteçlerden bağımsız olarak FS değerinde azalma olan olgu sayısının arttığı tespit edilmiş, özellikle evre IV'de değerlendirilen 7 olgudan 3'ünün ($42,85$) etkilendiği anlaşılmaktadır. Ancak bu olguların dilate kardiyomyopati ile ilişkilendirilmesi pek mümkün olmamıştır. Şöyleki dilate kardiyomyopatinin gelişiminde radyografik (çalışmamıza dahil edilmemiştir), ekokardiyografik ve post-mortem (çalışmamıza dahil edilen her olguda intravital diyagnoz geçerli olup, her olgu yaşamına devam etmekte, hiçbir olgu ex olmadığından bu muayene mümkün olmamıştır) muayenelerin yanı sıra sol ventrikül ile sol atriyumda genişleme şekillenebilmektedir (Baumwart ve ark., 2007; Belham ve ark., 2007; Chetboul ve ark., 2005; Chetboul ve ark., 2007; Cornell ve ark., 2004). Tüm bunların yanı sıra dilate kardiyomyopatinin kesin teşhisinde (a) sol ventriküler dilatasyon (b) azalmış sistolik fonksiyon ve (c) sol ventrikülden artmış olan küresel yapının birlikte değerlendirilmesi

yatmaktadır (Baumwart ve ark., 2007; Belham ve ark., 2007; Chetboul ve ark., 2005; Chetboul ve ark., 2007; Cornell ve ark., 2004). Çalışmamızda CVL ile infekte 28 olgudan 6'sında FS değerinde şekillenen azalma sistolik disfonksiyona işaret etmektedir.

İnsanlarda ejeksiyon fraksiyonu, sistolik fonksiyonları değerlendirilmede ana belirteç olarak kullanılmaktadır. EF'nin < %40 ya da < %50 olması anormal olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda EF (%) değerinin > %40 olması gerektiği ve bu değer altına düştüğünde sistolik fonksiyon kaybının şekillendiği bildirilmektedir (Dukes-McEwan ve ark., 2003). Bizim çalışmamızdaki gruplarda EF (%) değerinin ortalamasına bakıldığında herhangi bir azalma belirlenemezken gruplardaki olgulara bireysel olarak bakıldığında evre III'deki bir olguda (% 35.3) EF değerinde azalma saptandı.

Bunun yanı sıra sol ventriküler sistolik performans değerlendirilirken dilate kardiyomiopati köpeklerde sistol sonu ve diyastol sonu çaplarında artış, sol atriyumda dilatasyon ile gerek FS gerekse EF'lerinde azalma meydana gelebilmektedir (Kittelsohn ve Kienle, 1998).

Sonuç olarak Leishvet Çalışma Grubunun serolojik (İFAT titreleri ile hızlı ELİSA testleri), klinik ve laboratuvar bulguları (özellikle TP, ALB ve İPK) dikkate alındığında 4 farklı grupta (evre I-IV) yer alan olgularımızda ekokardiyografik [FS'de ve EF'de azalma (sistolik disfonksiyon)] değerlendirmenin CVL'li köpeklerde dikkate alınması gerektiği söylenebilir. CVL'li köpeklerde intravital diyagnoza katkı sağlayan kardiyak değişikliklerin üzerinde önemle durulması ve gerekli ilave sağaltım protokollerinin uygulanması fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

Affolter VK. Pathogenesis of vasculitis. Proceedings of the 14th Annual European Society of Veterinary Dermatologists/European College of Veterinary Dermatology Congress, Pisa, Italy. September 5 - 7, 1997, 147-150.

Alves GBB, Pinho FA, Silva SMMS, Cruz MSP, Costa FAL. Cardiac and pulmonary alterations in symptomatic and asymptomatic dogs infected naturally with *Leishmania chagasi*. Brazil. J. Med. Biol. Res. 2010, 43, 310-315.

Athanasiou LV, Petanides TA, Chatzis MK, Kasabalis D, Apostolidis KN, Saridomichelakis MN. Comparison of two commercial rapid in-clinic serological

tests for detection of antibodies against *Leishmania spp.* in dogs. J. Vet. Diag. Invest. 2014, 26(2), 286-290.

Baumwart RD, Orvalho J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am. J. Vet. Res. 2007, 68 (5), 524-528.

Bavegems V, Duchateau L, Sys SU, De Rick A. Echocardiographic reference values in whippets. Vet. Radiol. Ultrasound. 2007, 48(3), 230-238.

Belham M, Kruger A, Mephram S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. Europ. J. Heart Fail. 2007, 9(4), 409-414.

Biais M, Carrié C, Delaunay F, Morel N, Revel P, Janvier G. Evaluation of a new pocket echoscopic device for focused cardiac ultrasonography in an emergency setting. Crit. Care. 2012, 16(2), 1-7.

Blavier A, Keroack S, Denerolle PH, Goy-Thollot I, Chabanne L, Cadore JL, Bourdoiseau G. Atypical Forms of canine leishmaniosis. Vet. J. 2001, 162, 108-120.

Boon JA. Appendix IV. In: Manuel of Veterinary Echocardiography. Boon JA, ed. Baltimore Maryland: Lippincott Williams & Wilkins 1998, pp, 453-463.

Candido TC, Perri SHV, Gerzoschkwitz TO, Luvizotto MCR, Lima VMF. Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay based on crude and purified antigen in the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in symptomatic and oligosymptomatic dogs. Vet. Parasitol. 2008, 157, 175-181.

Chetboul V, Tidholm A, Nicolle A, Sampedrano CC, Gouni V, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Concordet D. Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2005, 227(5), 743-747.

Chetboul V, Serres F, Gouni V, Tissier R, Pouchelon JL. Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. J. Vet. Cardiol. 2007, 9 (2), 69-81.

Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. J. Vet. Int. Med. 2004, 18 (3), 311-321.

- Cortadellas O, Fernandez del Palacio MJ, Bayon A, Talavera J.** Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J. Vet. Int. Med.* 2006, 20, 941-947.
- Crippa L, Ferro E, Melloni E, Brambilla P, Cavalletti E.** Echocardiographic parameters and indices in the normal Beagle dog. *Lab. Anim.* 1992, 26(3), 190-195.
- Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Häggström J, ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy.** Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Cardiol.* 2003, 5(2), 7-19.
- Font A, Closa JM, Molina A, Mascort J.** Thrombosis and nephrotic syndrome in a dog with visceral leishmaniasis. *J. Small Anim. Pract.* 1993, 34, 466-477.
- Gooding JP, Robinson WF, Mews GC.** Echocardiographic assessment of left ventricular dimensions in clinically normal English cocker spaniels. *Am. J. Vet. Res.* 1986, 47(2), 296-300.
- Gugjoo MB, Hoque M, Saxena AC, Zama MS, Dey S.** Reference values of M-mode echocardiographic parameters and indices in conscious Labrador Retriever dogs. *Iran. J. Vet. Res.* 2014, 15(4), 341.
- Kittelson MD, Kienle RD.** Echocardiography. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine.* Kittelson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998, 95-117.
- Lehtinen SM, Wiberg ME, Häggström J, Lohi H.** <http://sonopath.com/articles/breed-specific-reference-ranges-for-echocardiography-in-salukis>. Erişim tarihi.04.08.2016.
- Lonsdale RA, Labuc RH, Robertson ID.** Echocardiographic parameters in training compared with non-training Greyhounds", *Vet. Radiol. Ultrasound* 1998, 39(4), 325-330.
- Lopez R, Lucena R, Novales M, Ginel PJ, Martin E, Molleda JM.** Circulating immune complexes and renal function in canine leishmaniasis. *Zentr. Vet. Reihe. B.* 1996, 43, 469-474.
- Lopez-Pena M, Aleman N, Munoz F, Fondevila D, Suarez ML, Goicoa A, Nieto JM.** Visceral leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: a case report. *Acta Vet. Scand.* 2009, 51, 20.
- Mashiro IWAO, Nelson RR, Cohn JN, Franciosa JA.** Ventricular dimensions measured noninvasively by echocardiography in the awake dog. *J. App. Physiol.* 1976, 41(6), 953-959.
- Mjølstad OC, Snarea SR, Folkvord L, Helland F, Grimsdøe A, Torpa H, Haraldseth O, Haugena BO.** Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Family Pract.* 2012, 29, 534-540.
- Moise NS, Fox PR.** Echocardiography and Doppler imaging. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn. Fox P R, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: Saunders, 1999, 130-171.
- Paradies P, Sasanelli M, Zaza V, Spagnolo P, Ceci L, Caprariis de D.** Doppler Echocardiographic Prediction of Pulmonary Hypertension in Canine Leishmaniasis. *Vet. Sci.* 2012, 20, 119-123.
- Pumarola M, Brevik L, Badiola J, Vargas A, Domingo M, Ferrer L.** Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *J. Comp. Pathol.* 1991, 105(3), 279-286.
- Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Baneth G.** LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasit. Vectors.* 2011, 4(1), 86.
- Tai TC, Huang HP.** Echocardiographic assessment of right heart indices in dogs with elevated pulmonary artery pressure associated with chronic respiratory disorders, heartworm disease, and chronic degenerative mitral valvular disease. *Vet. Med. (Praha).* 2013, 58(12), 613-620.
- Testuz A, Müller H, Keller PF, Meyer P, Stampfli T, Sekoranja L, Burri H.** Diagnostic accuracy of pocket-size handheld echocardiographs used by cardiologists in the acute care setting. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2013, 14(1), 38-42.
- Torre PD, Kirby AC, Church DB, Malik R.** Echocardiographic measurements in Greyhounds, Whippets and Italian Greyhounds-dogs with a similar conformation but different size. *Aust. Vet. J.* 2000, 78(1), 49-55.
- Torrent E, Leiva M, Segalés J, Franch J, Peña T, Cabrera B, Pastor J.** Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniasis in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2005, 46, 549-552.
- Zabala EE, Ramírez OJ, Bermúdez V.** Leishmaniasis visceral em um canino. *Rev. Fac. Cienc. Vet. Univ. Cent. Venez.* 2005, 46, 43-50.