

## DIROFILARIA IMMITIS İLE DOĞAL ENFEKTE KÖPEKLERDE THİACETARSAMİDE SODİUM UYGULAMALARI.

M. Kazım BÖRKÜ\*  
Duygu AZİZOĞLU\*\*

Arif KURTDEDE\*  
Murat KİLİT\*\*

### Thiacetarsamide sodium application in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*

**Summary:** *In this study, dirofilariasis caused by *Dirofilaria immitis* was diagnosed by ELISA test and Thiacetarsamide sodium was applied to these dogs. Microfilaremi was diagnosed by native blood control in only 2 of 9 dogs which were positive for dirofilariasis in serological control.*

*While dirofilariasis was asymptomatic in 4 dogs coughing, dyspnea, weakness, inappetance and exersize intolerance were the symptoms in 5 dogs.*

*In one dog presenting clinical symptoms; right ventricular hypertrophy dependent findings in ECG and patchy pulmonary interstitial or alveolar infiltration in thoracic radiographs were observed.*

*Thiacetarsamide sodium was applied i.v. at a dose of 2.2 mg/kg bodyweight with 12 hours intervals for two days to dogs with dirofilariasis. While two of 9 dogs died within 5. and 6. hours exhibiting severe coughing, dyspnea, weakness and lethargy after Thiacetarsamide sodium injection. Six dogs didn't show any important clinical symptoms indicating drug complication. Transitory increase in cough was estimated in one dog.*

*Clinical symptoms, blood analyses (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Base Status, erythrocyte, leucocyte and thrombocyte counts, haematocrite, haemoglobin and MCV, blood serum GOT, GPT, total bilirubin, urea, creatinin and albumin values), urine analyses (pH, spesific gravity, protein, blood, haemoglobin, bilirubin, urobilinogen, nitrit, glucose), microscopic control of urine, ECG and thoracic radiographic control were performed before and after Thiacetarsamide sodium application. ELISA test was repeated 2 months after therapy was completed.*

*As a result, it is stated that ELISA test will be able to be useful for the diagnosis of dirofilariasis caused by *Dirofilaria immitis* in dogs and Thiacetarsamide sodium is an effective drug againts dirofilariasis according to the ELISA test results performed 2 months after therapy.*

**Key words:** *Dirofilaria immitis, dog, Thiacetarsamide sodium.*

**Özet:** *Bu çalışmada köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in neden olduğu dirofilariasis'in tanısı ELISA testi ile konuldu ve bu köpeklere Thiacetarsamide sodiyum uygulandı. Serolojik kontrollerde dirofilariasis pozitif çıkan 9 köpeğin natif kan kontrollerinde sadece ikisinde mikrofileremi belirlendi. Bu köpeklerden dördünde dirofilariasis asemptomatik seyrederken diğer 5 köpekte belirlenen semp-*

\* Prof. Dr. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

\*\* Doktora Öğr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

tomlar; öksürük, dispne, halsizlik, iştahsızlık ve ekzersiz intoleransı. Klinik semptom göseten 1 köpekte EKG'de sağ ventriküler hipertrofiye özgü bulgular, göğüs radyografisinde parçalı, pulmoner intersitisyel veya alveoler infiltrasyon gözlemlendi.

Thiacetarsamide sodium 2.2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda i.v. 12 saat arayla 2 gün uygulandı. Dokuz köpekten ikisi Thiacetarsamide sodium enjeksiyonundan sonraki 5. ve 6. saatlerde şiddetli öksürük, dispne, halsizlik ve bitkinlik semptomları göstererek ölümler, 6 köpekte ilaç komplikasyonuna işaret edecek hiç bir önemli klinik semptom gözlemlenmedi. Bir köpekte geçici öksürük artışı belirlendi. Thiacetarsamide sodium uygulamasından önce ve sonra klinik semptomlar, kan analizleri (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, Sat O<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, baz durumu, eritrosit, lökosit ve trombosit sayıları, hematokrit, hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi, kan serumu GOT, GPT, total bilirubin, üre, kreatinin ve albumin değerleri), idrarın mikroskopik kontrolü, EKG çekimi ve göğüs kafesinin radyografik kontrolleri yapıldı. ELISA testi sağaltımın tamamlanmasından 2 ay sonra tekrarlandı.

Sonuç olarak; köpeklerde *Dirofilaria immitis*'ten ileri gelen dirofilariasis'in tanısında ELISA testi'nin kullanılabileceği ve sağaltımın tamamlanmasından 2 ay sonra yapılan ELISA testi sonuçlarına göre Thiacetarsamide sodium'un dirofilariasis'e karşı etkili bir ilaç olduğu kanısına varıldı.

**Keywords:** *Dirofilaria immitis*, köpek, Thiacetarsamide sodium.

## Giriş

*Dirofilaria immitis* tarafından oluşturulan dirofilariasis başlıca köpek, kedi, tilki, kurt ve bazen de insanda solunum, dolaşım ve diğer bazı sistemik bozukluklara neden olan bir hastalıktır (8, 16, 30, 34). Genellikle 3-15 yaşlı, ev dışında beslenen büyük boy, erkek köpeklerde görülmektedir. Hastalığa endemik bölgelerde 1 yaşından küçük köpeklerde ve yaz aylarında daha sık rastlanmaktadır. Boxer, Alman kurdu, İngiliz Pointer, Setter, Retriever ve Beagle'larda hastalığın sık görüldüğü rapor edilmiştir (4, 8, 30).

Arakonakçılık yapan dişi sivrisinekler kan emme sırasında *Dirofilaria immitis*'in larval formu olan ve kan dolaşımında bulunan mikrofiliterleri alırlar. Mikrofiliterler dişi sivrisineğin vücudunda gelişimlerini 2 ayda tamamlar ve bundan sonraki 2-2.5 hafta içinde enfektif larvalar oluşur. Bu sivrisineğin başka bir köpeği sokmasıyla enfektif larvalar konakçı vücuduna girer (24, 30). Mikrofiliteremi enfektif larvanın konakçıya girmesinden ortalama 6 ay sonra meydana gelir ve kandaki mikrofiliter sayısı 6 ay süreyle hızla yükselir. Reenfeksiyon olmazsa daha sonra düşer. Bir köpekte 1-250 arası ergin parazit bulunabilir (30). Canlı ağırlığı 25 kg. civarında olan bir köpekte parazit sayısı 25'i aşınca kadar ergin parazitlerin hemen hemen tamamı kaudal pulmoner arterlerde bulunur. Sayı arttıkça, sağ ventriküle doğru hareket ederler, 50'yi aştığında sağ atriya ve daha da arttı-

ğında vena kavaya ulaşırlar (20, 21). Ergin parazitler nadiren vücudun diğer damarlarına da girerek tromboz ve yangıya neden olurlar (16, 20, 24, 34). Pulmoner arterlerde bulunan parazitler damar endotelini zedeleyerek permeabilitesini artırır ve kan sıvısı perivasküler intersitisyuma geçer. Lökosit ve trombositler aktive olarak bazı trofik faktörler salgılar, perivasküler sıvı sızıntısı ve yangısal eksudatın birleşmesiyle intersitisyel ödem oluşur (33).

Dirofilariasisli hastalar genellikle asemptomatiktir. Klinik semptomların şiddeti köpekte bulunan ergin parazit sayısı ile ilgilidir. Parazit sayısı ne kadar fazla ise hastalık o kadar şiddetli seyreder. Ağır enfeksiyonlarda solunum ve dolaşım sistemlerine ait ciddi klinik semptomlar gözlemlenmekte, hatta ani ölümler meydana gelmektedir. En sık görülen belirtiler; akciğerde oluşan yangıyla ilişkili olan sağ ventriküler dilatasyon veya hipertrofi, öksürük, dispne, ekzersize intolerans ve bitkinliktir. Şiddetli vasküler yaralanması bulunan köpekler öksürükleri ile kan çıkarabilirler. Hastalarda sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak asites ve hepatomegali de görülebilir. Hastalık ilerledikçe kardiak kaşeksi ortaya çıkar, ikterus nadiren görülür (22, 29, 30, 33, 35).

Torasik radiografide sağ ventriküler genişleme, ana pulmoner arterlerde belirginleşme, kaudal akciğer loblarında parçalı intersitisyel veya alveoler infiltrasyon, arterlerde villöz pro-

liferasyon ve tromboembolizm ile perivasküler ödem belirlenebilmektedir (22, 23, 25, 29).

Dirofilariasisli köpeklerin çoğunda EKG bulguları normaldir. Hipertrofide aritmi, V2, V4 ve 2. derivasyonlarda yükselen S dalgaları ve sağ axis deviationu görülür. Sağ atrial dilatasyon geliştiğinde nadiren P pulmonale de saptanabilir. Sağ ventriküler hipertrofi gelişmemiş fakat şiddetli pulmoner arter bozukluğu bulunan köpeklerde EKG de S ve T dalgası ile ST segment değişimleri belirlenir (5, 30).

Hastalıklı köpeklerin serum biyokimyasal profilleri, hemogramları ve idrar analiz bulgularında belirgin değişiklikler olmamakla birlikte strese ya da dirofilariasis'e karşı gelişen yangısel cevaba bağlı olarak leukogramda değişiklik, yaralanan arteriyel yüzeyler ve dirofiler parçacıklarında trombositlerin kümeleşmesine bağlı olarak trombositopeni, bazı hastalarda pıhtılaşma zamanında uzama, dispnelilerde hipoksemi, CO<sub>2</sub> basıncında değişme, hipoksiye karşı gelişen hiperventilasyona bağlı olarak hipokarbi, bazı köpeklerde pulmoner hipertansiyona bağlı hipoksemi ve dispne, kan serumu globulin konsantrasyonunda artış, renal glomerular bozukluk ve karaciğer yetmezliği sonucu bazı hastalarda hipoalbuminemi belirlenebilir. Hastaların %10 unda karaciğer enzim aktivitelerinin yükseldiği bildirilmektedir. Eğer asites ve/veya ikterus varsa prognoz kötüdür. Kaval sendrom, şiddetli pulmoner arterial bozukluk ve tromboembolizmaya bağlı olarak hemoglobüri, ayrıca, hastalık ve stres durumlarında salgılanan diabetojenik hormonların etkisine bağlı olarak glikozüri ve ketonüri görülebilir (5, 17, 27, 30, 33).

Dirofilariasisin tanısı; natif kan kontrollerinde Dirofilaria immitis mikrofilerlerinin görülmesi (1, 6, 9, 28, 30) ve çeşitli immunodiagnostik testlerin (3, 10, 14, 15, 26, 36) kullanımı ile konulur.

Kış aylarında mikrofileremiye daha seyrek rastlanması, immun reaksiyonların mikrofilerleri elimine etmesi, dirofilerlerin steril veya tek cinsiyetten olması, immatur veya prepatent ergin enfeksiyonları, mikrofilerisidlerin kullanımı gibi nedenler dirofilariasisin gizli seyretmesine neden olmaktadır (7, 16, 30). Bu tür gizli enfestasyonları ortaya çıkarmak için duyarlı ve D. immitis'e spesifik ELISA ve hemaglutinasyon testleri geliştirilmiştir. Bu testler arasında ucuzluk ve kullanım kolaylığı gibi farklılıklar bulunmaktadır (3, 10, 14, 15, 26, 36).

Dirofilariasisin sağaltımında ergin parazitlerin operatif yolla çıkartılması (22), ergin parazitleri öldüren ilaçların (Adulticid) verilmesi ve

sonra da mikrofilerleri öldüren ilaçların (Microflaricid) belirli aralıklarla kullanılması (2, 7, 11, 13, 23, 25) önerilmektedir.

Hastalık insidensinin düşük olduğu bölgelerde, subklinik ve hafif enfeksiyonlu yaşlı köpeklerde sağaltım gerekmebilir. Neoplazi, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, kardiyomyopati, karaciğer yetmezliği ve hipoalbumineminin eşlik ettiği ağır hastalarda sağaltım kontraendikedir. Thiacetarsamide sodium'un etkinliğini azaltacağından sağaltım öncesi ve süresince kortikosteroid kullanılmamalıdır (19, 23, 30).

Önemli pulmoner arteriyel bozukluğu bulunan köpeklerde adulticid sağaltımından 1-2 hafta önce başlamak üzere aspirin verilmeli ve trombosit sayısı belirlenmelidir. Hipoalbuminemi hastalarda idrarla protein kaybı veya idrarda protein/kreatinin oranı saptanmalıdır. Ayrıca dirofilariasis dışında herhangi bir hastalığı olan köpeklerin bu hastalıklara karşı da sağaltımları gerekir. Örneğin, karaciğer enzimlerindeki hafif ve orta dereceli artışlar hepatik konjesyon göstergesi olup bu değerlerin dirofilariasis sağaltımını başlatmadan 1-2 ay önce normal sınırlara inmiş olması gerekmektedir (17, 30).

Dirofilaria immitis'in erginlerinin sağaltımında tek etkin ilaç Phenylarsenoxide'lerden olan organoarsenik karışımlardır. Bunlardan sıvı solüsyon içinde en stabil olanı thiacetarsamide sodium'dur.

Thiacetarsamide sodium 8 saatten az ve 15 saatten fazla olmayan aralıklarla günde iki kez, 2.2 mg/kg dozunda, iki gün süreyle uygulanmalı, hastalar sağaltımdan sonra en az üç hafta süreyle hospitalize edilmelidir. Thiacetarsamide sodium'un bu dozda üç gün süreyle kullanılmasının sağaltımın etkinliğini artırmadığı aksine toksisite riskini yükselttiği bildirilmektedir. Dozun 2.2 mg/kg dan yüksek olmasının ise adulticid etkiyi artıracağı ancak toksisite riskini yükselteceği belirtilmektedir (11, 17, 18).

Thiacetarsamide sodium damar dışına kaçırıldığında çok şiddetli doku reaksiyonlarına neden olduğundan i.v. verilirken kelebek kateter kullanılmalı ve enjeksiyon sonrası kateter yoluyla fizyolojik tuzlu su verilmelidir (30).

Ergin sağaltımından sonra ölen parazitlere ait parçaların küçük pulmoner arterlere sürüklenmesi, villöz proliferasyonun artması, trombus ve granülomatoz yangısal reaksiyonların görülmesi, kan akımının bozulması, bazan kaudal akciğer loblarına doğru olan akımın tamamen durması (31), şiddetli öksürük, beden sıcaklığında artış, dispne hatta hemoptizinin görülmesi, taşipnenin ilerlediği durumda mukoz

membranlarda solgunluk, taşikardi, femoral nabızda zayıflama ve artan vasküler rezistansa bağlı olarak sağ ventrikülde akut yetmezlik gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (31, 32).

Thiacetarsamide sodium uygulamasına bağlı akut reaksiyonlar ilk ya da ikinci dozdan sonra ortaya çıkmaktadır. Köpeklerin %10-15'inde ilk belirtiler kusma, laterji ve anoreksidir (23). Sık ve devamlı kusma, letarji, anoreksi, ikterus, ilk enjeksiyonu takiben çok yüksek bilirubinemi ve azotemi durumlarında sağaltım durdurulmalıdır. Hepatik toksisitenin ilk belirtisi bilirubinemi olmakla birlikte sağaltımın durdurulması için tek başına yeterli endikasyon oluşturmaz. İlacın 1. ve 2. enjeksiyonları sonrası diğer bazı belirtilerle birlikte görüldüğünde değer taşır. Üçüncü ve 4. enjeksiyonlar sonrası sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Hasta ciddi bir semptom göstermiyorsa dikkate alınmaz. İkterus hastaların %5'in den azında görülür. İkterus ve hastalığa özgü şiddetli klinik semptomlar geliştiğinde bazı hastalar birkaç gün içinde ölmektedir. İkterus, anoreksi kusma ve laterji ile birlikte ise sağaltım durdurulmalıdır. Ergin sağaltımı sırasında karaciğer enzim aktivitelelerinde de artış meydana gelir. Bu enzim değerleri ilaç uygulamasından 6 hafta sonra sağaltım öncesi düzeylerine iner (27, 30).

Akut Thiacetarsamide sodium toksikasyonu belirtileri görüldüğünde sağaltım durdurulmalı, hastalara dengeli elektrolitik solusyonlar, methionin, inositol ve kolin içeren vitaminler, yüksek karbonhidratlı ve düşük yağlı diyet vermeli, en az dört hafta istirahat önerilmelidir. Thiacetarsamide sodium uygulaması karaciğer ve böbreğe ilişkin biyokimyasal veriler normal değerlere indiğinde tekrarlanabilir (4, 11, 18, 19, 23, 30).

Mikrofiler sağaltımının ergin sağaltımından 3-6 hafta sonra başlatılacağı ve bu amaçla Dithiazininine, Levamisole, Fenthion ve İvermectin gibi ilaçların kullanılabilmesi bildirilmektedir (7, 30).

Sağaltılan köpeklerin ortalama %80'inin yaşadığı, klinik belirtileri ağır olan hastalarda iyileşme oranının düşük olduğu bildirilmektedir (4, 30).

Ülkemizde köpek dirofilariasisinin tanısının ilk kez 1951 ve 1959 yıllarında yabancı orijinli köpeklerde perifer kanda mikrofiler kontroluyla, daha sonra Bursa, Konya, Ankara ve Van'daki yerli köpeklerde yine mikrofiler kontrolü ve otopside olgun parazitlerin saptanmasıyla konulduğu bildirilmektedir (1, 6, 16, 28, 37).

Bu çalışmada; köpeklerde Dirofilaria immitis'in neden olduğu dirofilariasis'in tanısında ELISA testinin kullanılması ve Thiacetarsamide sodium'un etkinliğinin ELISA testi sonucuna göre değerlendirilmesi amaçlandı.

### Materyal ve Metot

Bu çalışmada, 1-5 yaşlarında değişik ırk ve her iki cinsiyetten 9 köpek kullanıldı. Köpekler Atatürk Orman Çiftliği ile buraya sınır iki ayrı firmaya ait olan Dirofilaria immitis için spesifik ELISA testi uygulanan 32 köpek arasında seçildi. ELISA testi pozitif çıkarak araştırmaya alınan 9 köpeğin kanlarında natif metot ile mikrofiler de arandı.

Köpekler, A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kliniği bokslarında, sağaltımdan önce bir hafta ve sağaltımdan sonra 3 hafta süreyle hospitalize edildiler. Hospitalizasyon süresince Ankara Yem Sanayi tarafından üretilen köpek yemi ile beslendiler ve bokslarında sürekli su bulunduruldu.

Klinik olarak beden ısısı, nabız ve solunum sayıları, mukoza muayenesi, su ve yeme karşı ilgi, öksürük, kusma, genel durum ve dışkı kontrolleri sağaltımdan önce, sağaltım süresince ve sağaltımdan sonraki 1., 15., 30., 45. ve 60. günlerde yapıldı.

Köpeklerin EKG ve röntgenleri sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası 1. ve 60. günlerde çekildi.

Köpeklerin kan pH'ı, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, baz durumları, eritrosit, lökosit, trombosit sayıları, hematokrit, hemoglobin, MCV, serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT), serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT), total bilirubin, üre, kreatinin ve albumin değerleri sağaltımdan önce (0. Saat) ve sağaltımdan sonraki 1., 15., 30., 45. ve 60. günlerde belirlendi.

Köpeklerde idrar Gamma Glutamyl Transferase (GGT) aktivitesinin kontrolü ve idrar analizleri (pH, dansite, protein, kan, hemoglobin, keton, bilirubin, ürobilinojen, nitrit, glukoz ve mikroskopi) sağaltımdan önce ve sağaltımdan sonraki 1., 15., 30., 45. ve 60. günlerde yapıldı.

Dirofilariasis'in tanısı Dirofilaria immitis'e spesifik ELISA testinin (DiroCHEK Heartworm Test Kiti Synbiotics Corp. U.S.) kullanılması ile konuldu. Dirochek, köpek ve kedilerin plazma veya serumlarında erişkin D. immitis antijenlerinin belirlenmesi için hazırlanmış Enzyme-linked immunoassay (ELISA)dır.

ELISA Testi, test tablasında bulunan yuvalara yerleştirilen siyah ve D. immitis antijenine karşı hazırlanan antikorlarla kaplı olan saydam (reaksiyon godeleri) godelerde yapıldı.

Godelerden biri pozitif ve biri negatif olarak ayrıldıktan sonra diğer godelere sırasıyla 0.050 ml plazma veya serum örnekleri konuldu. Her serum örneği için ayrı pipet ucu kullanıldı. Birinci godeye 1 damla D solusyonundan (Pozitif kontrol), ikinci godeye 1 damla E solusyonundan (Negatif kontrol) konuldu. Sonra pozitif ve negatif godeler de dahil tüm siyah godelere serum örneğindeki antijenin salınması için gerekli reaksiyonu sağlayacak A solusyonundan birer damla konulup test tablası godelerin içinde beyaz bir presipitat oluşuncaya kadar sallandıktan sonra 1 dakika beklendi. Sonra her godeye yine aynı amaçla B ayıraç solusyonu birer damla konulup presipitat berraklaşmıncaya kadar test tablasının kenarına hafifçe vuruldu. Siyah godelerin karşısına aynı sayıda antikorla kaplı saydam reaksiyon godeleri yerleştirildi. Pipet ile siyah godelerdeki karışımlardan önce 0.05 ml alınarak karşılardaki saydam godelere aktarıldı. Sonra aynı miktar içerik tekrar siyah godelerden saydam godelere aktarıldı. Bu işlemler sırasında da her gode için ayrı pipet ucu kullanıldı. Bu şekilde siyah godelerdeki karışımlar saydam godelere aktarılmış oldu. Bundan sonra saydam godelerin hepsine C solusyonundan (HRP monoklonol antikor konjugatı) konulup test tablasının kenarına 10-15 saniye süreyle hafifçe vuruldu ve 10 dakika beklendi. Daha sonra test tablası bir kağıt havlunun üzerine ters çevrilerek godelerin içindeki karışım boşaltıldı ve godeler distile su püskürtülerek yıkandı. Her yıkamadan sonra test tablası kağıt havlu üzerinde ters çevrilerek gode içindeki sıvı boşaltıldı. Bu işlem en az beş kez tekrarlandıktan sonra saydam godelerin hepsine önce F chromogen solusyonu sonra G substrat buffer sulusyonundan birer damla damlatılıp tablanın kenarına hafifçe vuruldu ve 5 dakika beklenerek sonuçlar alındı.

Sonuçta pozitif kontrolün (birinci saydam gode) buz mavisi, negatif kontrolün (ikinci saydam gode) saydam olduğu görüldükten sonra testin sağlıklı yapıldığı kabul edilip diğer godeler değerlendirildi. Godelerde değişik tonlarda mavi renk oluşması numunenin pozitif olduğunu, saydam olarak kalması ise negatif olduğunu gösterdi.

Kan gazları ölçümleri, heparinize edilmiş 2 ml'lik plastik enjektörlere havayla teması minimum olacak şekilde alınan 2'şer ml. kanda İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında, Corning 170 pH Blood Gas analyser cihazında yapıldı.

Hemogramlar, kan gazı ölçümü için alınan kan örnekleri kullanılarak aynı laboratuvarında, Contraves Digicell 3100h, Contraves Haemocell 400h cihazlarıyla saptandı.

Trombosit sayısı, heparinli plastik tüplere alınan 2'şer ml'lik örneklerden, SSK Dışkapı uygulama Hastanesi laboratuvarında belirlendi.

Kan serumu GOT, GPT, total bilirubin, üre, kreatinin ve albumin değerleri, antikoagülanlı tüplere alınarak en kısa sürede serumu çıkarılan kan örneklerinden sırasıyla; Sigma 505 No.58 UV, Sigma 505 No. 59 UV, Bioclinica AATB-1014, Sigma 535, Sigma 555 ve Chronolab Lot:264, idrarda GGT aktivitesi ise Bio-Clinic. ARGT-1215 kitleri kullanılarak A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında, Şimadzu UC 120-01 spektrofotometre'de belirlendi. İdrar analizleri, aynı laboratuvarında Multistix (Bayer) idrar test çubukları kullanılarak yapıldı.

EKGler, A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Nihon-Kohden Cardioxfax cihazıyla kaydedildi.

Toraks radyografileri, A.Ü. Veteriner Fakültesi Radyoloji Bilim Dalında, lateral ve dorsoventral pozisyonlarda çekildi.

Thiacetarsamide sodium (Caparsolate, 10 mg/ml, Sanofi U.S.), sabah 9'da ve akşam 21'de olmak üzere günde iki kez ve 2 gün süreyle, vena cephalica antebrachii'nin değişik bölgelerinden 2.2 mg/kg dozunda, kelebek iğneyle verildi. İlacın verilmesinden önce ve hemen sonra 10 cc. İzotonik sodyum klorür damar içine enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi köpekler 2 mg/kg dozunda Xylazine hydrochlorur (Rompun, Bayer) ile sakinleştirildi. Thiacetarsamide sodium enjeksiyonu tamamlandıktan sonra enjeksiyon bölgesi Dimethyl sulfoxide ile ıslatılmış pamukla 15 dakika tamponlandı.

Köpekler sağaltım sonrası 3 hafta süreyle Ankara Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı bokslarında hospitalize edildikten sonra getirildikleri kuruma iade edildiler. Bundan sonraki klinik gözlemler ve kan, idrar analizleri için numune toplanması bu kurumlarda gerçekleştirildi.

Thiacetarsamide sodium uygulamasının tamamlanmasından 2 ay sonra kan serumlarında ELISA testi tekrarlandı.

Sonuçların istatistik analizleri eşlemeye dayalı (t) testi ile yapıldı (12).

## Bulgular

Bu araştırmada kullanılan 32 köpeğin aşularının kurumları tarafından rutin olarak yapıldığı aşı karnelerinin kontrolünden anlaşıldı. Bu köpekler uygulanan *Dirofilaria immitis*'e spesifik ELISA testi sonuçlarına göre 9 köpeğin dirofilariasis olduğu belirlendi. Köpeklerden dördünde hiçbir klinik semptom gözlenmedi. Diğer 5 köpekten birinde öksürük, dispne, ekzersize intolerans, halsizlik, iştahsızlık; birinde öksürük, halsizlik, iştahsızlık; birinde öksürük, dispne, birinde öksürük; birinde ise sadece halsizlik saptandı. Natif kan kontrollerinde klinik semptom gösteren 5 köpekten mikrofililer belirlenen birinde öksürük, dispne, ekzersize intolerans, halsizlik ve iştahsızlık gözlenirken; diğerinde sadece halsizlik dikkati çekti. Klinik tablosu ağır olan köpeğin EKG'sinde sağ kalp hipertrofisine işaret eden aritmi, sağ axis deviasyonu; toraks radiografisinde sağ ventriküler dilatasyon ve akciğer arterlerinde düzensiz genişlemeler ile kaudal akciğer loblarında parçalı interstisyel veya alveoler infiltrasyon alanları saptandı. *Dirofilariasis*'in semptomsuz seyrettiği 4 köpek ile semptomların hafif olduğu 4 köpeğin EKG'leri ve toraks radiografilerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Thiacetarsamide sodium uygulaması sırasında ilacın damar dışına kaçtığı bir köpekte bölgeye soğuk su ve Dimethylsulfoxide ile tampon uygulandı ve daha sonra lasonil sürüldü. Lokal sağaltımın 5 gün süreyle uygulanması sonucu şişlik hafifledi. Klinik tablosu şiddetli olan bir köpek ile klinik olarak sadece öksürük, halsizlik, iştahsızlık semptomları bulunan bir köpekte Thiacetarsamide sodium uygulamasını takiben şiddetli öksürük, dispne, depresyon, sendeleme ve şuur bozukluğu gelişti ve yapılan müdahalelere rağmen köpekler ilaç uygulamasından sonraki 5. ve 6. saatlerde öldüler.

Klinik muayenede öksürük semptomu gösteren köpeklerden birinde ilaç uygulamasından sonra öksürükte artış ve dispne gelişirken diğer köpekte öksürük artışı meydana gelmedi. Köpeklerin beşinde ise Thiacetarsamide sodium uygulaması sonrası öksürük, dispne gibi semptomlar gözlenmedi.

Araştırmada kullanılan köpeklerin beden ısısında Thiacetarsamide sodium uygulamasından sonra önemli değişiklikler kaydedilmezken öksürük artışı ve dispne gösteren hayvanlarda solunum ve nabız sayısında geçici artışlar oldu. Köpeklerin ikisinde uygulama süresince iştah azaldı, üçünde polidipsi gelişti, ikisinde ise ilaç uygulaması sonrası ortaya çıkan ishal iki gün sürdü.

*Dirofilariasis*'li köpekler için bazı kan ve idrar analiz bulguları tablo'da gösterildi. Kan gazları ve diğer hematolojik değerlerdeki değişikliklerin istatistik olarak önemli olmadığı, ilaç uygulaması yapılan köpeklerde trombosit sayısının bireysel olarak 85 bine kadar düştüğü ve adulticid sağaltımından sonra giderek yükseldiği, sağaltım sonrası dispneye bağlı olarak pCO<sub>2</sub> değerinde artış, pO<sub>2</sub> ve SatO<sub>2</sub> değerlerinde düşüş olduğu kaydedildi.

Kan serumu GOT aktivitesinde sağaltım sonrası 1. günde görülen artış istatistik olarak önemli değilken Serum GPT aktivitesindeki artış P<0.01 oranında önemli bulundu. Bu değerlerin sağaltım sonrası 2. günde sağaltım öncesi değerlere yaklaştığı dikkati çekti.

Total bilirubin, üre, kreatinin, albumin, idrar GGT değerlerinde, ilaç uygulaması sonrası istatistik önem taşıyan değişiklikler belirlenmezken; bir köpeğin idrarında keton ve 2.5 g/l glukoz belirlendi, idrarla protein atılımı arttı ve idrar pH'ı düştü. Köpeklerin altısının idrarında eser miktarda kan saptandı. Uygulama sonrası 15. günde 3 köpeğin idrarlarında gözlenen kanın 30. günde yapılan kontrolde ortadan kalktığı saptandı. Thiacetarsamide sodium uygulaması süresince ve uygulama sonrası 30. güne kadar idrarda 1(+) -4(+++++) arası bilirubin belirlendi. İdrarlarının mikroskopik kontrolünde uygulama öncesi bir mikroskop sahasında 3-8 adet lökosit, 2-12 ya da bol eritrosit ve bol triplofosfat kristalleri gözlenirken uygulama süresi ve sonrasında bu bulgulara ilave olarak 4-5 adet böbrek ve mesane epitelleri ile silindirlere de saptandı.

Thiacetarsamide sodium uygulaması öncesi çeşitli klinik semptomlar gösteren köpeklerden üçünde klinik tablonun sağaltımını takiben iyiyeye gittiği, halsizlik ve iştahsızlığın düzeldiği, öksüren köpeklerin öksürüklerinin azaldığı ve öksürüğün 15-20 gün içinde ortadan kalktığı izlendi. *Dirofilariasis*'in asemptomatik seyrettiği 4 köpeğin ilaç uygulaması sonrası canlılıklarının ve iştahlarının arttığı dikkati çekti. Deneme sonuna kadar kurumlarında barındırılan köpeklerin aktivitelerinin günden güne arttığı ve öksürmedikleri belirlendi. Thiacetarsamide sodium uygulamasının tamamlanmasından 2 ay sonra 7 köpekte tekrarlanan ELISA testi uygulamasında godelerde mavi renk tonları belirlenmedi.

Thiacetarsamide sodium uygulaması sonrası ölen iki köpeğin otopsilerinde sağ ventrikül ve pulmoner arterlerde bir köpekte 142, diğerinde 86 adet erişkin parazite rastlandı. Ayrıca akciğer ve tracheada yoğun ödem belirlendi.

Tablo: Thiacetarsamide sodium uygulanan köpeklerde bazı kan ve idrar analiz

sonuçları

Table: Some blood and urine analyses results of dogs treated with Thiacetarsamide sodium

Parametre	Sağaltım öncesi			Sağaltım Sonrası														
	0. saat (n=9)			1.gün (n=7)			15.gün (n=7)			30.gün (n=7)			45.gün (n=7)			60.gün (n=7)		
Örnek alma zamanı	x	Sx	xmin-xmax	x	Sx	xmin-xmax	x	Sx	xmin-xmax	x	Sx	xmin-xmax	x	Sx	xmin-xmax	x	Sx	xmin-xmax
pH(-Log H <sup>+</sup> )	7.285	0.064	7.146-7.351	7.244	0.040	7.166-7.300	7.223	0.023	7.182-7.254	7.231	0.068	7.128-7.341	7.240	0.024	7.200-7.285	7.275	0.018	7.0253-7.305
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.04	5.414	36.1-57.3	52.12	6.21	42.6-60.7	47.15	3.25	41.7-52.0	54.17	12.39	38.9-76.9	49.24	8.52	35.5-62.6	44.84	8.00	36.9-56.4
pO <sub>2</sub> (mmHg)	47.01	6.516	37.4-58.5	43.08	13.07	32.4-73.9	45.92	8.14	35.1-62.0	47.6	10.46	33.4-63.2	49.31	12.41	34.7-68.3	50.22	7.78	41.8-66.9
Sat O <sub>2</sub> (%)	71.25	8.632	59.1-86.1	59.94	14.87	51.3-91.3	68.12	10.79	56.3-83.8	64.88	13.48	45.1-81.3	69.17	14.74	50.3-87.3	73.12	6.61	65.7-86.5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	22.54	3.119	17.0-27.1	22.20	2.52	18.7-25.3	20.40	1.93	18.2-24.1	23.82	2.39	20.7-29.0	20.72	2.80	16.5-23.1	20.32	4.20	15.9-27.5
BD (mmol/L)	-3.57	3.737	-11.4-+1.9	-4.87	2.47	-9.6-2.1	-6.41	2.15	-9.0-2.8	-4.25	1.91	-7.0-0.6	-5.28	1.83	-8.1-2.6	-5.51	3.58	-9.4-1.1
RBC(10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.61	0.75	5.42-7.54	6.99	0.78	6.17-8.50	7.12	0.87	5.67-8.19	7.49	0.46	6.81-8.07	6.55	0.89	4.75-7.47	7.27	0.85	5.76-8.47
MCV (u3)	86.22	8.68	76-100	89.42	1.04	88-91	90.0	2.72	87-94	90.51	3.74	86-98	90.57	3.24	86-96	91.00	4.69	84-97
HCT (%)	57.28	3.81	51.8-64.8	62.62	7.00	55.1-76.4	56.12	6.16	47.9-66.5	57.34	8.00	48.2-69.1	55.98	7.00	44.0-68.7	55.28	9.19	37.9-69.0
WBC(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.88	2.86	5.7-14.8	9.84	2.98	4.8-13.5	12.11	2.24	8.2-14.6	13.37	2.00	10.3-16.5	11.6	3.53	7.7-16.7	12.6	1.88	9.8-14.7
Hb (% gr)	16.15	0.89	14.7-17.5	16.42	1.10	14.8-18.0	16.9	0.82	16.0-18.1	16.72	0.92	15.0-18.2	17.74	1.29	16.0-20.0	17.1	1.85	14.7-19.9
Trombosit (K/mm <sup>3</sup> )	156.55	60.15	85.00-280.00	158.85	74.01	70.00-255.00	181.28	66.71	82.00-296.00	269.14	90.73	120.00-403.00	270.42	76.76	156.00-380.00	220.85	75.34	134.00-318.00
GOT U/L	18.99	5.53	10.59-26.48	26.57	21.24	8.83-85.89	18.92	4.95	12.36-25.9	28.38	8.84	13.53-37.65	25.43	5.16	17.65-33.54	20.39	3.41	15.89-26.48
GPT U/L	25.98	4.74	16.47-30.59	*234.3	29.21	176.50-281.30	24.35	14.62	12.36-57.09	33.37	8.72	19.42-46.48	27.41	11.48	7.06-45.30	28.75	6.59	17.65-38.36
T Bilirubin (mg/dl)	0.64	0.18	0.38-1.01	0.52	0.19	0.14-0.80	0.65	0.18	0.36-0.94	0.57	0.10	0.46-0.79	0.45	0.14	0.25-0.67	0.38	0.15	0.23-0.71
Üre (mg/dl)	30.97	10.41	18.57-55.69	35.25	12.53	15.71-58.73	39.10	18.55	20.7-72.54	34.24	5.70	25.82-41.18	44.99	19.70	12.32-71.56	50.83	12.23	34.2-68.9
Kreatinin (mg/dl)	1.64	0.16	1.35-1.90	1.64	0.18	1.35-1.92	1.38	0.17	1.06-1.52	1.65	0.31	1.29-2.25	1.80	0.66	0.86-2.96	1.38	0.31	0.97-1.90
Albumin (g/dl)	3.31	0.76	2.14-4.46	3.44	0.35	2.96-4.19	3.51	0.039	2.86-4.05	3.05	0.50	2.33-3.74	2.89	0.48	2.15-3.40	2.71	0.24	2.34-2.96
GGT (Ildrarda) U/L	39.81	22.52	17.37-74.11	54.42	32.66	28.56-115.03	57.99	42.21	12.74-143.21	46.19	49.11	12.37-150.15	32.87	26.82	13.90-91.48	29.82	20.98	11.97-67.55

\* P&lt; 0.01

Not: İstatistikî değerlendirmeler sağaltım öncesi ve sağaltımdan sonraki 1., 15., 30., 45. ve 60. günlerdeki değerler arasında yapıldı.

## Tartışma ve Sonuç

Genellikle köpeklerde görüldüğü bildirilen ve *Dirofilaria immitis* tarafından oluşturulan dirofilariasis'e (8, 16, 30) Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Klinik ve Patoloji Anabilim Dalı otopsi kayıtları incelendiğinde Ankara ve çevresindeki köpeklerde de rastlandığı dikkat çekmektedir.

Hastalık hakkında yapılan ekolojik tanımlamaya benzer olarak (4, 30) bu araştırmanın yürütüldüğü yörenin sulak ve yeşil örtüsünün fazla olduğu, bölgede sivrisineklerin bolca bulunduğu saptandı. Bu bölgede serolojik olarak kontrol edilen 32 köpekten dokuzunda dirofilariasis'in saptanması hastalığın Ankara çevresindeki köpeklerde yaygın olabileceği fikrini verdi.

Dirofilariasis tanısı konulan yedisi erkek, ikisi dişi, toplam dokuz köpeğin ev dışında beslendiği ve tamamının iri yapılı köpeklerden oluştuğu bulguları hastalıkla ilgili bildirimlere uymaktadır (4, 8, 30) Araştırmacılar (5, 30) dirofilariasis'e Boxer, Setter, Alman kurdu, Pointer, Retriwer ve Beagle ırkı köpeklerde rastladıklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada hastalığa dördü Kangal, ikisi Boxer, biri Rothweiler, biri Alman Kurdu ve biri de Setter ırkı olan köpeklerde rastlanması dirofilariasis'in daha çok iri ırk köpeklerde görüldüğü tezini doğrular niteliktedir. Hastalığın iri ırk köpeklerde sık görülmesi bunların genellikle ev dışında beslenmeleri, vücut yüzeylerinin daha büyük ve sivrisinek saldırılarına karşı tepkilerinin az olmasıyla açıklanabilir.

Köpeklerde dirofilariasis'in çoğunlukla asemptomatik seyrettiği, hafif enfestasyonlarda durgunluk, iştahsızlık ve halsizliğin; ağır olgularda ise öksürük, dispne, durgunluk, ekzersize intolerans gibi semptomların görülebileceği (22, 29, 30, 33) bildirimlerine uygun olarak bu çalışmadaki köpeklerden dördünde hastalık asemptomatik seyrederken, dördünde sözü edilen semptomlardan bir veya bir kaçının birlikte bulunduğu saptandı. Köpeklerden birinde ise halsizlik dışında bir semptomla rastlanmadı.

Klinik semptom gösteren 5 köpekten sadece ikisinde natif kontrolde mikrofilere belirlenmesi, semptom göstermeyen 4 köpekten hiçbirinde mikrofilere saptanmaması çeşitli araştırmacıların (7, 15, 16, 30) bu hastalığın tanısının natif mikrofilere kontrolüyle her zaman konulamayabileceği bildirimlerine uymaktadır.

Bu çalışmada dirofilariasis'in serolojik tanısında kullanılan çeşitli serolojik testlerden (3, 10, 14, 15, 26, 30) biri olan Diro-CHEK di-

ğerlerinden daha ekonomik olması göz önünde bulundurularak tercih edildi.

Dirofilariasis'le ağır enfeste köpeklerde torasik radyografide sağ ventriküler genişleme, ana pulmoner arterlerde belirginleşme, kaudal akciğer loblarında ödem, hemoraji ve paransimal bozuklukların bulunabileceği bildirimlerine (22, 23, 25, 29) benzer olarak bu çalışmada ağır enfeste bir köpekte akciğer arterlerinde düzensiz genişlemeler, kaudal akciğer loblarında parçalı, intersitisyel veya alveoler infiltrasyon alanları ve EKG de sağ ventriküler hipertrofiye özgü bulgular belirlendi. Losonsky ve ark (25) mikrofileremi saptanan 200 dirofilariasis'li köpeğin %86sında akciğerlerde ve %60 ında sağ ventriküle patolojik değişikliklere rastlandığını bildirmektedirler. Bu çalışmada kullanılan dirofilariasis'li 9 köpekte söz konusu EKG ve radyolojik değişikliklere dispne semptomu gösteren mikrofileremili iki köpekten birinde rastlandı.

Thiacetarsamide sodium uygulamasını takiben kalp ve akciğerde bulunan ergin dirofilerlerin ölmesi ile gelişebilecek tromboembolik ve paransimal bozuklukların öksürüğe neden olacağı veya öksürüğü artıracığı ve dispneye yol açacağı bildirimlerine (31, 32) benzer olarak bu çalışmada ilaç uygulaması öncesi öksürük ve/veya dispnesi bulunan hastalarda sağaltım sonrası öksürüğün ve dispnenin arttığı saptandı. Klinik olarak dispnesi ve öksürüğü bulunmayan hastaların ise ilaç uygulamaları sonrasında öksürmedikleri ve dispne göstermedikleri saptandı ve bu durum EKG'de ve thoraksın radiografik kontrollerinde kalp ve akciğerlerinde patolojik bir değişikliğe rastlanmayan hastalarda Thiace-tarsamide sodium uygulaması sonrası ortaya çıkabilecek yan etkilerin vücut tarafından kompanze edilebileceğini gösterdiği kanaatindeyiz. İlaç uygulamaları sonrası artan öksürüğün bir köpekte 15, diğer köpekte ise 20 gün içinde hafifleyip ortadan kalkması literatür bildirimlerine (4, 30) uymaktadır.

Uygulama sonrası %10-15 oranında görülebileceği bildirilen (17, 19) kasmaya bu çalışmadaki 9 köpeğin hiç birinde rastlanmadı. Ayrıca iki köpekte ilaç uygulamaları sırasında belirlenen polidipsi karaciğerde oluşabileceği bildirilen (17, 19) hiperemiye bağlandı.

Dirofilariasisli köpeklerde akciğerlerdeki paransimal bozukklara ilişkin olarak hemoptisi görülebileceği bildirimlerine (30, 31) karşın bu çalışmada klinik semptom gösteren ve göstermeyen köpeklerin hiçbirinde hemoptisi görülmedi.



Çeşitli araştırmacıların (2, 7, 10, 11, 13, 23) 12 saat aralıklarla i.v., 2.2 mg/kg dozda dört kez kullanılmasını önerdikleri Thiacetarsamide sodyum uygulaması sonrası iki köpekte ölümün meydana gelmesi bu hayvanların akciğer ve kalplerinde ergin parazitlerin fazla (142 ve 86 adet) miktarda bulunmasına bağlıdır.

Thiacetarsamide sodyum'un damar dışına kaçtığına şiddetli ağrı, şişkinlik ve doku nekrozu gibi komplikasyonlara neden olabileceği uyarılarına (4, 30) benzer olarak bu araştırmada da ilacın damar dışına kaçıldığı bir köpekte bacakta ağrı şişlik meydana geldi.

Thiacetarsamide sodyum uygulamasından sonra olguların %5'den daha azında şiddetli hepatotoksisiteye ilişkin olarak gelişebileceği bildirilen ve belirlendiğinde ilaç uygulamasının derhal durdurulması yönünde uyarılar bulunan ikterus (4, 17, 18, 27, 30, 33) bulgusuna bu çalışmadaki köpeklerin hiçbirinde rastlanmadı.

Thiacetarsamide sodyum uygulamaları sırasında serum karaciğer enzim aktivitelerinin çoğunlukla artacağı bildirimlerine (17, 30) uygun olarak bu araştırmada sağaltımı yapılan köpeklerde SGOT da istatistik önem taşımayan ve SGPT da ise  $P < 0.01$  oranında önemli değişiklikler saptandı. İdrar 667 düzeyinde belirlenen önemli olmayan değişiklikler tubulus epitellerinde ileri düzeyde bir yıkımlanma olmadığını şeklinde yorumlandı.

Bu araştırmada kullanılan köpeklerde sağaltımın 1. gününde parsiyel  $O_2$  basıncında belirlenen düşüş ve  $CO_2$  basıncındaki artış çeşitli araştırmacılarca Thiacetarsamide sodyum enjeksiyonundan sonra oluşacağı bildirilen hipoksemiye (31) bağlandı.

Bu araştırmadaki adulticid sağaltımından önce bireysel bazda trombosit sayısının 85 bin'e inmesi dirofilariasis'li hastalarda yaralanan arter yüzeyleri ve ölü drofiler parçalarında platelet oluşumuna bağlı olarak trombositopeni gelişeceği bildirimlerine (31, 32) uymaktadır. İlaç uygulaması sonrası trombosit sayısında belirlenen artış hastaların sağaltıma iyi yanıt verdiği şeklinde yorumlandı.

Thiacetarsamide sodyum uygulamasına bağlı hepatik toksisitenin erken laboratuvar bulgusu olan ve ilaç uygulamasını durdurmak için tek başına belirleyici olmadığı bildirilen bilirubinüriye (4, 17, 27, 30, 33) bu araştırmadaki köpeklerin 6 sında sağaltımın 2. gününde, birinde sağaltım sonrası 15. günde rastlanmasına karşın ilaç uygulamasına devam edildi.

Hastalık ve stres durumlarında salgılanan diatebojenik hormonların etkisine bağlı olarak

glikozüri ve ketonürinin ortaya çıkabileceği bildirimine (27) uygun olarak bu araştırmada bir köpekte glikozüri ve ketonüri belirlendi. Proteinürinin ve idrar tortu analizinde lökosit ve eritrositlerin görülmesi ise dirofilariasis'li hastalarda oluşabileceği bildirilen (30) glomerulonefritise; ilaç uygulaması sonrası bu bulgulara ilave olarak böbrek ve/veya idrar kesesi epitellerinin görülmesi ilacın nefrotoksik etkisine (30) bağlandı.

Sonuç olarak; köpeklerde Dirofilaria immitis'in neden olduğu dirofilariasis'in tanısının konulmasında ve ergin sağaltımında kullanılan Thiacetarsamide sodyum'un etkinliğinin saptanmasında ELISA testinin yararlı olabileceği kanısına varıldı.

#### Kaynaklar

1. Ağaoğlu, Z.T., Şahin, A. (1992). *Vanda Dirofilaria immitis*. YYÜ Vet Fak Derg., 3: 117-121.
2. Blagburn, B.L. (1994). *Microfilaricidal therapy; Review and update*. Vet Med., 7: 630-638.
3. Brunner, C.Y., Hendrix, C.M., Blagburn, B.L., Hannahan, L.A. (1998). *Comparison of serologic test for detection of antigen in canine heartworm infection*. JAVMA., 192 (10): 1423-1427.
4. Calvert, C.A., Rawlings, C.A. (1983). *Canine heartworm disease*. p.348 Ed. Kirk, R.W. In: "Current Veterinary Therapy VIII", W.B. Saunders. Philadelphia, London, Toronto.
5. Calvert, C.A., Losonsky, J.M., Brown, J., Lewis, R.F. (1986). *Comparisons of radiographic and electrocardiographic abnormalities in canine heartworm disease*. Vet Radiol., 27 (1):2-7.
6. Cantoray, R., Dik, B., Gülbahçe, S. (1990). *Konya'da dört köpekte saptanan Dirofilaria immitis (Leidy 1856) olgusu*. Veterinarium., 1(2):28-32.
7. Coleman, M.W. (1994). *Legal and Medical consideration in dispensing heartworm preventives*. Vet Med., 6:552-557.
8. Cooley, A.J., Clemmons, R.M., Gross, T.L. (1987). *Heartworm disease manifested by encephalomyelitis and myositis in a dog*. JAVMA., 190 (4): 431-433.
9. Coşkun, Ş.Z., Tınar, R., Akyol, Ç.V., Aydın, L., Demir, C. (1992). *Doğal enfekte köpeklerde Dirofilaria immitis mikrofilerlerine Ivermektin'in etkisi*. UÜ Vet Fak Derg., 2 (11): 121-127.
10. Courtney, C.H., Cornell, J.A. (1990). *Evolution of Heartworm immunodiagnostic tests*. JAVMA., 197 (6): 724-729.
11. Drudge, J.H. (1952). *Arsenamide in the treatment of canine fluriasis*. Am J Vet Res, 13:220-235.
12. Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F. (1983). *"İstatistik metodları I"*. AÜ Ziraat Fakültesi Yay., 861, AÜ Basımevi Ankara.
13. Dzimianski, M.T. (1994). *Developing a heartworm prevention program*. Vet Med., 6: 545-550.
14. Fox, J.C., Jordan, H.E., Kocan, K.M., George, T.J., Mullins, S.T., Bornett, C.E., Glenn, B.L., Couell, R.L. (1986). *An overview serological test currently available for laboratory diagnosis of parasitic infections*. Vet Parasitol., 20: 13-29.

15. **Greene, R.T., Bennet, R.A. Woody, D.** (1986). *Evaluation of a microfiller technique and two serologic test used in the diagnosis of canine heartworm disease.* J Am Anim Hosp Assoc., 22: 153-156.
16. **Güralp, N.** (1981) "*Helmintoloji*" İkinci baskı, AÜ Bastımevi, Ankara.
17. **Holmes, R.A., Wilson, R.C., McCall, J.W.** (1986). *Thiacetarsamide in dogs: Disposition, kinetics and correlations with selected indocyanine green kinetic values.* Am J Vet Res., 47 (6): 1338-1340.
18. **Hoskins, J.D., Hagstad, H.V., Hribernik, T.N.** (1983). *Effects of thiacetarsamide sodium. Louisiana dogs with naturally-occurring canine heartworm disease.* In Proceedings. Am Heartworm Soc., 83: 134-140.
19. **Jackson, R.F.** (1963). *Two day treatment with thiacetarsamide for canine heartworm disease.* JAVMA., 142:23.
20. **Jackson, R.F., Lichtenberg, F., Otb, G.I.** (1962). *Occurrence of adult heartworms in the vena cavae of dogs.* J Am Vet Med Assoc., 141:117-121.
21. **Jackson, R.F., Otto, G.F., Bauman, P.M., Peacock, F., Hinrichs, W.L., Maltby, J.H.** (1966). *Distribution of heartworms in the right side of the heart and adjacent vessels of the dog.* JAVMA., 149:515-518.
22. **Kitagawa, H., Ishihao, K., Kawokomi, M.** (1991). *Cardiopulmonary function values before and after heartworm removal in dogs with caval syndrome.* Am J Vet Res., 52 (1): 126-132.
23. **Knight, D.H.** (1994). *Should every heartworm-infected dog be treated with an adulticide.* Vet Med., 7:620-628.
24. **Kotoni, J., Powers, K.G.** (1982). *Developmental stages of Dirofilaria immitis in the dog* Am J Vet Res., 43:2199-2206.
25. **Losonsky, J.M., Thrall, D.E. Lewis, R.E.** (1983). *Thoracic radiographic abnormalities in 200 dogs with spontaneous heartworm infestation.* Vet Radiol., 24 (3):120-123.
26. **Mc Tier, T.** (1994). *A guide to selecting adult heartworm antigen test kits.* Vet Med., 6:528-543.
27. **Nelson, R.W.** (1983). *disorders of the endocrine pancreas.* p1676-1720. Ed. Ettinger S.J. In "Textbook of Veterinary Internal Medicine", W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto.
28. **Pamukçu, Am.M., Ertürk, E.** (1962). *1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklarına toplu bir bakış.* AÜ Vet Fak Derg., 8:323-346.
29. **Rawlings, C.A.** (1980). *Cardiopulmonary function in the dog with Dirofilaria immitis: During infection and after treatment.* Am J Vet Res., 41:319-325.
30. **Rawlings, C.A., Calvert, C.A.** (1983). *Heartworm disease* pp 1163-1184 Ed. Ettinger S.J. In "Textbook of Veterinary Internal Medicine", W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto.
31. **Rawlings, C.A., Raynoud, J.P., Lewis, R.E., Duncan, J.R.** (1993). *Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs. melarsomine dhydrochloride treatment of Dirofilaria immitis infection in dogs.* Am J Vet Res., 54 (6): 920-925.
32. **Schaub, R.G., Rawlings, C.A.** (1980). *Pulmonary vascular response during phases of canine heartworm disease; A scanning electron microscopic study.* Am J Vet Res., 41:1082.
33. **Selby, L.A., Corvin, R.M., Hayes, H.M.** (1980). *Risk factors associated with canine heartworm infection.* JAVMA., 176 (1):33-35.
34. **Shires, P.K., Trunwold, G.H., Quolls, C.W.** (1982). *Epidural Dirofiliasis causing paraparesis in a dog.* JAVMA., 180:1340-1343.
35. **Stuart, B.P., Hoss, E., Root, C.E.** (1978). *Ischemic myopathy associated with systemic dirofiliasis.* J Am Anim Hosp Ass., 14:36-39.
36. **Thilsted, J.P., Whaton, J. Hibbs, C.M., Tillson, G.P., Stell, R., Strorne, M.** (1987). *Comparison of four serotest for the detection of Dirofilaria immitis infections in dogs.* Am J Vet Res., 48 (5): 837-841.
37. **Tınar, R., Coşkun, Ş.Z., Doğan, H., Demir, S., Akyol, Ç.V., Aydın, İ.** (1989). *Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı.* T Parazitoloji Derg., 13 (3-4): 113-120.