

KÖPEKLERDE MONOSİTİK EHRlichiosis

Monocytic Ehrlichiosis in Dogs

Prof. Dr. Zahid T. Ağaoğlu

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas
ORCID: 0000-0001-5963-1737

Doç. Dr. Onur Başbuğ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Sivas
ORCID: 0000-0003-3136-0589

ÖZET

Gram negatif, zorunlu hücre içi bir bakteri olan Ehrlichia canis'in neden olduğu köpek monositik ehrlichiosis (CME), dünya çapında dağılım gösteren kene kaynaklı önemli hastalıktır. Son yıllarda Küresel ısınma dünyamızı olumsuz etkilerinden biri olarak kene popülasyonundaki değişimler ve vektör kaynaklı birçok hastalığın sayısında artışlar gözlenmektedir. Bu bölümde, köpeklerde Ehrlichia canis, neden olduğu enfeksiyonu mevcut bilgileri ışığında irdelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Köpek, monositoz, erlichiosis

ABSTRACT

Canine monocytic ehrlichiosis, caused by Ehrlichia canis, a Gram-negative, obligate intracellular bacterium, is an important tick-borne disease with worldwide distribution. In recent years, global warming, changes in the tick population as one of its negative effects on the world, and an increase in the number of many vector-borne diseases have been observed. In this section, it is aimed to examine the infection caused by Ehrlichia canis in dogs in the light of current knowledge.

Keywords: Dog, monocytic, erlichiosis

GİRİŞ

Küresel ısınma dünyamızı olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Bu olumsuz koşullar göz önüne alındığında, özellikle iklimik koşulların yoğun hissedildiği bölgelerde vektör kaynaklı birçok hastalığın sayısında artışlar gözlenmektedir. Bu hastalıkların birçoğunun zoonotik tabiatı olması, insan ve hayvan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir (1). Vektör kaynaklı hastalıklardan birisi de Ehrlichiosis'dir. Ehrlichiosis, insan ve memelilerde Ehrlichia genusunda bulunan patojenlerin neden olduğu birçok hastalığı tanımlamaktadır (2). Ehrlichia genusunda yer alan bazı türler (E. canis, E. ewingii ve Anaplasma (Ehrlichia) platys) kö-

pekler için patojen tür olarak tanımlanmıştır. Bu patojen türlerden anaplasma (Ehrlichia) platys infeksiyöz siklik trombositopeni'ye neden olurken, E. ewingii granulositik ehrlishiosis'e, E. canis ise köpek monositik ehrlishiosis'ne neden olmaktadır (3, 4).

Köpeklerin Monositik Ehrlishiosis

Ehrlichia canis'in köpeklerde neden olduğu önemli ricketisial hastalıklardan biridir. Etken ehrlichia genusunda yer alan gram negatif, pleomorfik ve zorunlu hücre içi kokoidal yapıda olan bir bakteridir (4). Etken dünyada ilk defa 1935 yılında Cezayir'de saptanmıştır. Hastalık Vietnam konuşlu askeri iç köpekleri arasında yıkıcı kayıplara neden olmasıyla önem kazanmıştır (5, 6, 7, 8). Hastalığın etkeni olan E.canis, kahverengi köpek kenesi olarak bilinen Rhipicephalus sanguineus tarafından bulaştırılmaktadır. Hastalığın bulaşması enfekte kenenin salyası ya da enfekte köpekten kan nakli ile gerçekleşmektedir. Etkenin monosit ve makrofajlara affinitesi vardır (9).

Patogenezinde; enfeksiyonu takiben etken kan ve lenf dolaşımına girer. Özellikle karaciğer ve dalakta makrofajlara yerleşir, ikiye bölünerek çoğalır. Enfekte olan makrofajlar enfeksiyonu diğer organ ve sistemlere yayarlar (10).

Rhipicephalus sanguineus kenesi ile bulaşma transstadial olarak meydana gelmekte, transovarial bulaşma söz konusu olmamaktadır. Larva ve nimfler hasta köpekler üzerinde beslenme esnasında enfekte duruma gelmektedir. Hastalıkta bulaşma mekanik yolla olduğundan, enfekte hayvanlardan yapılan kan transfüzyonları da E. canis'in bulaşmasına neden olmaktadır. Enfeksiyonu atlatan köpeklerin kanı beş yıla kadar enfektif özelliğini korumaktadır. Bundan dolayı endemik bölgelerdeki köpeklerin donör olarak kullanılması uygun değildir (11). Hastalık bütün ırk ve yaştaki köpeklerde görülmekle birlikte, Doberman Pinscher ve Alman oban köpeklerinin daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (12).

Prevalans

Etkenin yaygınlığı kenenin yaygınlığıyla ilgilidir ve vakaların çoğu vektörün aktif olduğu yaz aylarında ortaya çıkmaktadır. Hastalık tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda endemik bölgelerde sağlıklı görünen köpeklerin çoğunun E. canis açısından seropozitif olduğu bildirilmiştir. Hastalık; Asya, Afrika, Avrupa, Avustralya ve Amerika'da bildirilmiştir (13, 14, 15, 16). Farklı ülkelerde köpek E. canis enfeksiyonunun prevalansı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Zimbabwe'de yapılan bir çalışmada, E. canis'in köpeklerde prevalansı %52 olarak bulunmuştur (17). İsrail'de yapılan bir araştırmada, hastalığın prevalansını sokak köpeklerinde % 37.5 ve sahipli köpeklerde ise % 23.9 olarak tespit etmişlerdir (14). ABD'de farklı yıllarda yapılan çalışmalarda, E. canis'in prevalansının %15.4-%21 arasında olduğunu bildirmişlerdir (18, 19). Yapılan başka araştırmalarda; Tunus'ta %42.8 (20), Polonya'da % 8, Fildişi Sahil'i'nde % 67.8, Gabon'da % 3.1 (21) ve Brezilya'da % 44.7 oranında seropozitiflik rapor edilmiştir (22).

Son yıllarda ülkemizin farklı coğrafik bölgelerinde E. canis'in prevalansı ile ilgili yapılan alışmalar (23-31) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ülkemizde *Ehrlichia canis* ile ilgili yapılan çalışmalar.

Bölge	Yöntem	Prevalans	Kaynak
İzmir, Adana, Antalya, Marmara, Bursa, Balıkesir ve Şanlıurfa	İFAT	% 20.8	Batmaz ve ark. 2001
Ankara, Muğla ve Aydın	İFAT	% 67.8	Erdeğer ve ark. 2002
Aydın, Muğla, İzmir ve Manisa	PZR	% 41.5	Karagenç ve ark. 2005
Aydın ve İzmir	IFAT	% 36.2	Tuna, 2008
Kırıkkale	IFAT	% 14.75	Yağcı ve ark.2010
Diyarbakır	3Dx	% 4.8	İcen ve ark. 2011
İğdır	3Dx	% 1	Sarı ve ark. 2013
Kayseri	PCR	% 14.5	Düzlü ve ark. 2014
Uşak	4Dx	% 7	Üngür, 2016

Bulgular

Hastalığın inkübasyon süresi 7 ile 21 gün arasında değişmektedir. Klinik semptomlar, enfekte olan köpeğin ırkı, immün sistemin durumu ve *E. canis*'le birlikte seyreden başka bir hastalığın varlığına göre farklılık gösterebilmektedir. Tüm köpek ırkları duyarlı olmasına rağmen, Alman Çoban köpeklerinin diğer ırklara göre hastalığa karşı daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (32).

Hastalığın akut, subakut ve kronik olmak üzere üç farklı evresi bulunmaktadır (3). Akut dönem, enfekte kenelerin etkeni nakletmesinden 1-2 hafta sonra başlar ve bu dönem yaklaşık 15-20 gün devam eder. Bu dönemde yüksek ateş (40-41°C), anoreksi, depresyon, letarji, göz-burun akıntıları, dispnea, aşırı kilo kaybı, lenfadenomegali, splenomegali, ekstremiteler ve scrotumda ödem ile karakterizedir. Kan tablosunda ise trombositopeni, lökopeni, eozinopeni, nötrofillerde sola sapma ve nonrejeneratif anemi, pıhtılaşma bozukluğu, deri ve mukozalarda peteşiler ve epistaksis bu döneme ait önemli bulgulardır (3, 33). Ayrıca gözlerde pupillar ödem, retinal kanama, retinal döküntü, antreior uveitis, korioretinitis gibi oftalmolojik lezyonlara rastlanır. Aşırı duyarlılık, menenjit ve meningeal kanamalar hastalıkta meydana gelebilecek nörolojik bulgular arasındadır (8).

Hastalığın subklinik dönemi ise *E. canis*'in alınmasından 6-9 hafta sonrasında oluşmaktadır. Bu dönem yaklaşık 1-4 ay arasında devam etmektedir. Bu durum bazen 5 yıla kadar da uzayabilmektedir. Organizmada etkene karşı antikor oluşmaktadır. Ancak antikor tespiti enfeksiyonun alımından 7 ile 21. günler arasında mümkün olmaktadır. Antikor titresinin subklinik dönem boyunca artış gösterdiği bildirilmiştir. Subklinik dönemde trombositopeni yavaş seyreder ve hiperglobulinemi şekillenir. Yeterli bağışıklık cevap oluşan köpeklerde subklinik evrede etken ortadan kalkabilmektedir (34).

Akut veya subklinik dönemlerde tedavi edilmeyen hastalığın kronikleşerek yıllarca sürebildiği, bu dönemde bazı köpeklerde hastalık seyri asemptomatik seyrederken, bazılarında akut fazdaki bulgulardan daha şiddetli klinik bulgular gösterebilmektedir. Hastalığın şiddeti

yaş, ırk ve sekonder enfeksiyonların varlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (9, 34). Bazı köpeklerde sinirsel semptomlar gözlenir, bu hastaların serebrospinal sıvılarında nadiren morularlar tespit edilebilir (10).

Kronik dönemdeki klinik semptomlar bazen hafif bazen de akut dönemden daha şiddetli bir seyir arz etmektedir (8). Bu dönemde en sık karşılaşılan klinik semptom yüksek ateş, anoreksi, depresyon, laterji, ileri derecede kaşeksi, mukozal membranlarda solgunluk, hipoplastik kemik iliği, deri ve mukozalarda trombostopeni'ye bağlı olarak kanama ve epistaksis'dir. Burun akıntısı, kıllarda mat bir görünüm, splenomegali ve hepatomegali'ye bağlı olarak abdominal gerginlik oluşabilir (3, 9, 33). Bu dönemde ayrıca meydana gelen sürekli anti-jenik uyarıma bağlı olarak glomeruluslarda immunkompleks birikimi artmakta ve böbreklerde membranoproliferatif glomerulonefritis seviyesi artmaktadır (10). Nörolojik olarak bu dönemde kraniyal sinir bozuklukları, meningoensefalit ve konvulziyonlar ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu nörolojik semptomların ana nedeni plazma hücre infiltrasyonu, beyin zarlarındaki perivasküler hemoraji ve kanamalardır. Bu dönemde meydana gelen hemoraji ve sekonder enfeksiyonlar ölüm nedenini oluşturmaktadır (3, 9, 33). Ayrıca hiperglobinemi, hipalbuminemi, ve hipergamaglobulinemi gibi bulgular kan biyokimyasında görülebilecek parametrelerdir. Hastaların %50'sinde proteinüri, glomerulonefritis'e bağlı olarak kan üre nitrojen ve kreatinin düzeyinde artışlar meydana gelir (11). Karaciğer hasarına bağlı olarak ta ALT ve ALP enzimlerinin seviyesinde yükselmeler gözlenir (8).

Tanı

Klinik semptomların patognomonik olmaması hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır. Hematolojik analizler Ehrlichiosis'in tanısında yönlendirici bir role sahiptir. Akut Ehrlichiosis dönemindeki hastalarda kan tablosunda şiddetli trombositopeni, lökopeni ve nonrejeneratif bir anemi göze çarpar (33, 35). Kan frotilerinde monositlerin içinde E. canis'in tipik morula döneminin görülmesi teşhisi destekler niteliktedir. Ancak olguların sadece % 4'ünde görülmesi, hastalığın teşhis olasılığını azaltmaktadır (8, 35).

Serolojik testler hastalığın teşhisinde yararlanılan en güvenilir yöntemlerdir. Bu testlerden İndirek Floresans Antikor (IFA) testi 'Gold Standart' olarak kabul edilmektedir (36, 37). Köpeklerde enfeksiyondan 21 gün sonra E.canis'e karşı oluşan IgG antikorlarını IFA ile tespit etmek mümkündür. Ancak hastalığı pozitif olarak tanımlamak için IgG'nin titresinin 1/40 ve üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir. 1-2 hafta arayla tekrarlanan IFA testlerinin antikor titrelerinin 4 kat ya da daha fazla yükselmesi akut enfeksiyon için bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu testle aynı zamanda hastalığın subklinik formunun erken teşhis edilebileceği bildirilmiştir (8).

Hastalığın teşhisinde kullanılan önemli yöntemlerden biride Polymerase Chain Reaction (PCR)'dir. Ancak bu testin diğer testlere göre duyarlılığı daha düşüktür (38). Ayrıca hastalığın teşhisinde ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testleri de kullanılmaktadır. Bunlardan etkenin Ig antikorlarının belirlenmesine dayanan Dot-ELISA yönteminin ticari test

kitleri ve etkenin P30 ve P30-1 major immunodominant E.canis proteinlerinin tanısına dayanan Sanp4Dx ve Snap4Dx test kitleri de kullanılmaktadır (39).

Sağaltım

Monositik ehrlichiosis'in sağaltımında tetrasiklin ve türevleri en sık kullanılan ilaçlardır. Bu grup içinde yer alan doksisiklin'in daha pratik ve kullanışlı bir doz programına sahip olduğu bildirilmiştir (40, 41). Akut olgularda doksisiklin'in prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (41). Doksisiklin'in monositik ehrlichiosis'in subklinik ve kronik formlarında ki klinik etkinliği tartışmalıdır (40). Klinik çalışmalarda doksisiklin'in bir ay süreyle günde 5mg/Kg dozda kullanımı önerilmektedir. Doksisiklin'e bağlı olarak ortaya çıkan kusma ve mide bulantılarına karşı ilacın intravenöz kullanımı önerilmektedir (35). Monositik ehrlichiosis'in sağaltımında imidocarb dipropionate'in 14 gün arayla (5 mg/kg IM 2 doz) kullanılmasının etkili olduğu bildirilmiştir (42). Schaefer ve ark. (40) yaptıkları çalışmada, monositik ehrlichiosis'in subklinik evresinde rifampin'in (15/kg günde 2 kere) etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Aysul ve ark. (43), klorokin ve doksisiklin kombine kullanıldığında, hastalıkta klinik iyileşmenin daha hızlı olduğunu ve tedavi sürecinin kısaltıldığını bildirmişlerdir.

SONUÇ olarak; kenelerle mücadele, kene enfestasyonlarına karşı önlem alınması, erken teşhis ve uygun tedavi protokollerinin uygulanması hastalıktan korunmada yapılması gereken prosedürlerdir.

KAYNAKLAR

1. Beugnet, F., Marié, J. L. (2009). Emerging Arthropod-Borne Diseases of Companion Animals in Europe. *Vet Parasitol*, 163(4): 298-305.
2. Markey, B. K., Leonard, F. C., Archambault, A., Cullinane, A., & Maguire D. (2013). *Clinical Veterinary Microbiology*. Second Edition, Mosb, Elseviery.
3. Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, Vol:1, 8th Edition*, Elsevier,
4. -Richard, W., Nelson, C. Couto G. (2020). *Small Animal Internal Medicine, 6th Edition*. ISBN: 9780323570145.
5. Harvey, J. W., Simpson, C. F., & Gaskin, J. M. (1978). Cyclic thrombocytopenia induced by a Rickettsia-like agent in dogs. *The Journal of Infectious Diseases*, 137(2), 182-8.
6. Waner, T., Keysary, A., Bark, H., Sharabani, E., & Harrus, S.(1999). Canine Monocytic Ehrlichiosis An Overview. *Israel J. Vet. Med.* 54: 103- 107.
7. Ristic, M., & Holland, C. J. (1993). *Canine Ehrlichiosis. Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals*. Woldehiwet, Z., Ristic, M. Pergamon Press, Sy.169-186. Oxford, UK.
8. Harrus, S., & Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): An overview. *Vet J*, 87: 292-296.
9. Breitschwerdt, E. B. (1999). Rickettsial Disease in Dogs. [Hup://nbb.embory. edu/saint/ Rickettsial Disease.html]
10. Taylor, M. A., Coop R. I., & Wall, R. I. (2013) *Veterinary Parasitology*. 3. Baskı. Çeviren: Yıldız K Medipress Yayıncılık Ltd. Şti, Malatya, s: 388-390.

11. Breitschwerdt, E. B. (2000). The Rickettsioses, Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat WB Saunders, p: 400-408, Philadelphia.
12. Brouqui, P., Davoust, B., Haddad, S., Vidor, E., & Raoult, D. (1991). Serological evaluation of Ehrlichia canis infection in military dogs in Africa and Reunion Island. *Vet Microbiology*, 26: 103-105.
13. Botros, B. A., Elmolla, M. S., Salib, A. W. (1995). Calamaio, C. A., Dasch, G. A., Arthur, R. R. Canine ehrlichiosis in Egypt: seroepidemiological survey. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 62, 41-43.
14. Baneth, G., Waner, T., Koplak, A., Weinstein, S., & Keysary, A. (1996). Survey of Ehrlichia canis Antibodies among Dogs in Israel. *Veterinary Record*, 138, 257-259.
15. Waner, T., Harrus, S., Jongejan, F., Bark, H., & Keysary, A. (2001). Cornelissen A.W: Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis of canine monocytic ehrlichiosis caused by Ehrlichia canis. *Vet Parasitol*, 95: 1-15.
16. Suto, Y., Suto, A., Inokuma, H., Obayashhi, H., & Hayashi, T. (2001) First confirmed canine Ehrlichia canis infection in Japan. *Vet. Rec*, 148: 809-811.
17. Matthewman, L. A., Kelly, P. J., Mahan, S. M., Semu, D., Tagwira, M., Bobade, P.A., Brouqui, P., Mason, P. R., & Raoult, D. (1993). Western blot and indirect fluorescent antibody testing for antibodies reactive with Ehrlichia canis in sera from apparently healthy dogs in Zimbabwe. *Journal of the South Africa Veterinary Association*. 64(3), 111-115.
18. George, L. M., Ewing, S. A., Whitworth, L. C., Fox, J. C., & Kocan, A. A. (1998). A molecular and serologic survey of Ehrlichia canis, E. chaffeensis, and E. ewingii in dogs and ticks from Oklahoma. *Veterinary Parasitology*. 79, 325-339.
19. Suksawat, J., Hegarty, B. C., & Breitschwerdt, E. B. (2000). Seroprevalence of Ehrlichia canis, Ehrlichia equi, and Ehrlichia risticii in sick dogs from North Carolina and Virginia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 50-55.
20. Ghorbel, A., Ben, A. M., Diwani, E., Ghram, A., Landolsi, F., Messaadi, L., Zrelli, S., & Chabchoub A. (2001). Incidence and seroprevalence of canine Ehrlichiosis in the Medjez El Bab region Northwestern Tunisia during 1994, 1995 and 1996. *Arch Inst Pasteur Tunis*, 78(1-4), 41-47.
21. Davoust, B., Bourry, O., Gomez, J., Lafay, L., Casali, F., Leroy, E., & Parzy, D. (2006). Surveys on Seroprevalence of Canine Monocytic Ehrlichiosis among Dogs Living in the Ivory Coast and Gabon and Evaluation of a Quick Commercial Test Kit Dot-ELISA. *Annals of New York Academy of Science* 1078, 464-469.
22. Costa, L. M., Rembeck, K., Ribeiro, M. F. B., Beelitz, P., Pfister, K., Maria, L., & Passos, F. (2007). Sero-prevalence and risk indicators for canine Ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. *Veterinary Journal*. 174, 673-676.
23. Batmaz, H., Nevo, E., Waner, T., Senturk, S., Yilmaz, Z., & Harri, S. (2001). Seroprevalence of Ehrlichia canis antibodies among dogs in Turkey. *Vet Rec*, 148: 665-666.
24. Erdeǧer, J., Sancak, A., & Ataseven, L. (2003). Köpeklerde Ehrlichia canis'in indirekt Floresan Antikor (IFA) Testi ve Dot-ELISA ile Saptanması. *Turk J Vet Anim Sci*, 27:767-773.
25. Karagenc, T., Pasa, S., Kirli, G., Hosgor, M., Bilgic, H.B., Ozon Y., Atasoy, A., & Eren, H. (2006). Parasitological, molecular and serological survey of Hepatozoon canis infection in dogs around the Aegean coast of Turkey. *Vet Parasitol*, 135: 113-119.
26. Tuna, G. E. (2008). Trombositopenili köpeklerde Ehrlichia canis ve Babesia canis enfeksiyonlarının prevalansı. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Saǧlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye.

27. Yağcı, B. B., Duru, S. Y., Yıldız, K., Öcal, N., & Gazyağcı, A. N. (2010). The spread of canine monocytic ehrlichiosis in Turkey to central Anatolia. *Isr J Vet Med*, 65: 15-18.
28. Icen, H., Sekin, S., Simsek, A., Kochan, A., Celik, O. Y., Altas, M. G. (2011). Prevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi* infection in dogs from Diyarbakir in Turkey. *Asian J Anim Vet Adv*, 6: 371-378.
29. Sarı, B., Taşçı, G. T., & Kılıç, Y. (2013). Seroprevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis* and *Borrelia burgdorferi* in Dogs in Iğdır Province, Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, 19 (5), 735-739.
30. Düzlü, Ö., İnci, A., Yıldırım, A., Önder, Z., & Çiloğlu, A. (2014). Köpeklerde kene kaynaklı bazı protozoon ve rickettsial enfeksiyonların Real Time PCR ile araştırılması ve saptanan izolatların moleküler karakterizasyonları. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 61: 275- 282.
31. Üngür, B. (2016). Uşak Bölgesi'nde *Ehrlichia Canis* enfeksiyonunun prevalansı ve enfekte köpeklerde klinik, hematolojik ve biyokimyasal bulguların araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye.
32. Castro, M. B., Machado, R. Z., Aquino, L. P. C. T., Alessi, A. C., & Costa, M. T. (2004). Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Vet Parasitol*, 119, 73-86.
33. Feldman, B. F., Zinkl, J. G., & Jain, C. N. (2000). Schalm's Veterinary Hematology, 5th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s: 1344.
34. Rand, M. S. (1996). Infectious Disease of Cat and Dogs. University of Arizona, Erişim: [http://Microvet.arizona.edu...s/MIC443/notes/rand/cat_dog.html], p: 20-21.
35. Mylonakis, M., Siarkou, V., & Koutinas, A. (2010). Myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis (*E. canis*): an update on the pathogenesis, diagnosis and management. *Companion Animal Clinic and Laboratory of Microbiology and Infectious Diseases*, 65(4).
36. Rikihisa, Y., Ewing S., Fox J., Siregar A., Pasaribu F., & Malole M. (1992). Analyses of *Ehrlichia canis* and canine granulotic *Ehrlichia* infection. *J Clin Microbiol*, 30: 143-149.
37. Waner, T., Harrus, S., Bark, H., Bogin, E., Avidor, Y., & Keysary, A. (1997). Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Veterinary Parasitology*, 69: 307-317.
38. Nakaghi, H., Machado, Z., Costa, T., Andre, R., & Baldani, D. (2008) Canin Ehrlichiosis: Clinical, Hamatological, Serological And Molecular Aspectes. *Ciencia Rural Santa Maria*, 38(3): 770-776.
39. Carrade, D., Foley, J., Michael, S., Foley, W., & Sykes, E. (2011). Spatial distribution on seroprevalance for *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* and *Dirrofilaria immitis* in dogs in Washington, Oregon and California. *Veterinary Clinical Pathology*. 40(3), 293-302.
40. Schaefer, J., Kahn, J., Needham, G. R., Rikihisa, Y., Ewing, S., & Stich, R. (2008). Antibiotic clearance of *Ehrlichia canis* from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Annals of New York Academy of Science*, 1149: 263-269.
41. Mar Vista Animal Medical Center (2011). Ehrlichia infection (Canine), Erişim: [<http://www.marvistavet.com/ehrlichia-infection-canine.pml>], Erişim tarihi: 10.12.2011.
42. Shipov, A., Klement, E., Reuveni-Tager, L., Waner, T., & Harrus, S. (2008). Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, 153: 131-138.
43. Aysul, N., Ural, K., Cetinkaya, H., Kuşkucu, M., Toros, G., Eren, H., & Durum, C. (2012). Doxycycline-chloroquine combination for the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Acta Sci Vet*, 40: 1031.

