KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİSİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nergis ULAŞ ERTÜRK

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR

Doktora Tezi – 2015

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİSİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nergis ULAŞ ERTÜRK

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR

ERZURUM
2015

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİSİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nergis ULAŞ ERTÜRK

Tez Savunma Tarihi	: 28.12.2015
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR
Ortak Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Murat GÜZEL
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ
Jüri Üyesi	: Doç. Dr. Nuri MAMAK
Jüri Üyesi	: Yrd. Doç. Dr. Başak HANEDAN
Jüri Üyesi	: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM-2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR III
ÖZET IV
ABSTRACT V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ VI
ŞEKİLLER DİZİNİ IX
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kanin Parvoviral Enteritis 3
2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Patogenez 5
2.1.3. Klinik Semptomlar 7
2.1.4. Hematolojik Değişiklikler 9
2.1.5. Biyokimyasal Değişiklikler 11
2.1.6. Patolojik Değişiklikler 17
2.1.8. Tanı 18
2.1.9. Tedavi 20
3. MATERYAL VE METOT 27
3.1. Hayvan Materyallerinin Seçimi 27
3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Tedavi Protokolü 27
3.2. Klinik Muayene ve Skorlama Değerleri 28
3.6. Sağaltım Protokolü 28
3.5. Virolojik Analizler 30
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hematolojik Parametrelerin Analizi 32
3.4. Biyokimyasal Analizler 33
3.7. İstatistik Analiz 33
4. BULGULAR 34
4.1. Klinik Bulgular 34
4.4. Virolojik Bulgular 41
4.2. Hematolojik Bulgular 45
4.3. Biyokimyasal Bulgular 60
5. TARTIŞMA 67
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 80

KAYNAKLAR 82
EKLER 99
EK-1. ÖZGEÇMİŞ 99
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU 100

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim ve öğrenimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın her aşamasında büyük destek gördüğüm, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yunusemre Özkanlar'a çok teşekkür ederim.

Başta ortak tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hidayet Metin Erdoğan olmak üzere doktora eğitimime katkıda bulunan Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, sayın hocalarım anabilim dalımız öğretim üyeleri Doç. Dr. Mustafa Sinan Aktaş'a, Yrd. Doç. Dr. Başak Hanedan'a ve Yrd. Doç. Dr. Akın Kırbaş'a, tezimin biyokimyasal analizlerini yapan, her konuda yanımda olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Seçkin Özkanlar'a ve tezimin virolojik analizlerinin yapılmasında destek olan Viroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özkan Timurkan ve Yrd. Doç. Dr. Hakan Aydın'a, tezimin uygulama aşamasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Araş. Gör. Şükrü Değirmençay'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tezimin gerçekleştirilmesinde maddi olarak destek sağlayan TÜBİTAK'a (**TOVAG-114O037**) teşekkür ederim. Her zaman ve her konuda yanımda olan dostlarım doktora öğrencisi Şeyma Özçelik ve öğretim görevlisi Zeynep Görçek'e, beni bugünlere getiren, varlıkları ile bana her zaman güç veren, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli ailem; annem, babam ve kardeşime sabır ve özverilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nergis ULAŞ ERTÜRK

ÖZET

Köpeklerde Parvoviral Enteritisin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Parvoviral enteritis yavru köpeklerde mortalitesi yüksek olan viral bir enfeksiyondur. Son yıllarda hastalığın sağaltımında antivirallerin etkinlikleri araştırılmaktadır. Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde klasik sağaltıma ilave olarak verilen interferon, oseltamivir ve famsiklovirin klinik bulgular, hayatta kalma oranları, hematolojik parametreler, sitokin seviyeleri, akut faz proteinleri ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 7 sağlıklı kontrol ve 28 parvoviral enteritisli köpek kullanıldı. Hastalığın kesin tanısı polimeraz zincir reaksiyon testi ile konuldu. Parvoviruslu köpekler 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Grup I'deki köpeklere klinik bulgular düzelinceye kadar klasik tedavi (ringer laktat + dekstroz, trimethoprim + sülfadimetilprimidin, metaklopromid) uygulandı. Klasik tedaviye ilave olarak Grup II'de 3 gün 2,5 MÜ/kg/gün dozda i.v. rekombinant feline interferon omega, Grup III'te 5 gün 2 mg/kg/12sa dozda p.o. oseltamivir ve Grup IV'te 5 gün 40 mg/kg/12sa dozda p.o. famsiklovir uygulandı. Gruplarda 0., 3. ve 7. günlerdeki klinik, hematolojik ve biyokimyasal bulgular değerlendirildi.

Bulgular: Toplam klinik iyileşme skorları sırasıyla Grup II (133), Grup III (170), Grup IV (190) ve Grup I (244) olarak bulundu. En iyi klinik iyileşme interferon uygulanan grupta belirlendi. Tedavi sonrasında interferon, oseltamivir ve famsiklovir uygulamaları total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında önemli artış sağladı. Akut faz proteinleri ve sitokinlerde farklı düzeylerde yanıt alındı. Hayatta kalma oranları sırasıyla Grup II'de %86 (6/7), Grup III'te %71 (5/7), Grup IV'te %71 (5/7) ve Grup I'de %57 (4/7) olarak bulundu.

Sonuç: Parvoviral enteritisin tedavisinde klasik sağaltıma ilave olarak kullanılan interferon, oseltamivir ve famsiklovir uygulamalarının klinik bulgularının şiddetini ve mortaliteyi azaltarak hayatta kalma oranlarını arttırdığı belirlendi. İnterferon uygulamasının tedavi etkinliği en iyi (%86) olarak bulundu. Antiviral kullanımının lökosit sayıları ve hayatta kalma oranlarını arttırıcı etkileri bulunmasından dolayı klinik kullanımlarının araştırılmasının faydalı olacağı anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Antiviral, famsiklovir, interferon, Kanin Parvovirüs, oseltamivir.

ABSTRACT

Evaluation of the Effectiveness of Antiviral Administration for the Treatment of Canine Parvoviral Enteritis

Aim: Parvoviral enteritis is a viral disease with a high mortality in puppies. In recent years, effectiveness of antivirals is being investigated for the treatment of the disease. In this study, it was aimed to evaluate the effects of interferon, oseltamivir and famcyclovir along with the classical treatment on the clinical findings, survival rate, hematologic parameters, cytokine levels, acute phase proteins and the therapeutic efficacy in the dogs with parvoviral enteritis.

Material and Method: Seven healthy control dogs and 28 dogs with parvoviral enteritis were used in this study. The certain diagnosis of the disease was made by polymerase chain reaction test. The dogs with parvovirus were divided into 4 groups with 7 dogs in each. Classical treatment (laktated ringer + dextrose, trimethoprim + sulfadimethylpyrimidine, metoclopramide) was administrated in the Group I until clinical signs improved. Along with the classical treatment, it was administrated 2.5 MU/kg/d dose of recombinant feline interferon omega i.v. for 3 days in Group II, 2 mg/kg/12h dose of oseltamivir p.o. for 5 days in Group III and 40 mg/kg/12h dose of famcyclovir p.o. for 5 days in Group IV. Clinical, hematological and biochemical findings were evaluated in days 0, 3 and 7.

Results: Total clinical healing scores were found in order of Group II (133), Group III (170), Group IV (190) and Group I (244). The best clinical healing was recorded in the interferon administrated group. Administration of interferon, oseltamivir and famcyclovir provided important increases in leucocyte values after the treatment. Different levels of response were obtained in acute phase proteins and cytokines. The survival rates were found in order of 86 % (6/7) in Group II, 71 % (5/7) Group III, 71 % (5/7) in Group IV and 57 % (4/7) in Group I.

Conclusion: It was determined that the administrations of interferon, oseltamivir and famcyclovir provided an increase in survival rate by alleviating the severity of clinical signs and mortality. The best treatment efficacy was found in interferon administration (86%). Clinical administrations of certain antivirals are further worth to investigate since they increase the leucocyte values and survival rates.

Key Words: Antiviral, famciclovir, interferon, Canine Parvovirus, oseltamivir

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA : Varyans analizi

BAS : Bazofil

CPV : Kanin Parvovirüs

CPV-1 : Kanin Parvovirüs tip-1

CPV-2 : Kanin Parvovirüs tip-2

CPV-2a : Kanin Parvovirüs tip-2a

CPV-2b : Kanin Parvovirüs tip-2b

CPV-2c : Kanin Parvovirüs tip-2c

CRP : C reaktif protein

dl : Desilitre

DNA : Deoksiribonükleik asit

E. coli : Escherichia coli

EDTA : Etilendiamin tetra asetik asit

ELISA : Enzim linked immunosorbent assay

EM : Elektron mikroskop

EOS : Eozinofil

fl : Femtolitre

g : Gram

G : Gauge

HA : Hemaglütinasyon

HCT : Hematokrit

HGB : Hemoglobin

IC : İmmünokromatografi

IFN : İnterferon

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- β : İnterferon beta

IFN- ω : İnterferon omega

IL-1 : İnterlökin 1

IL-1β : İnterlökin 1- beta

IL-2 : İnterlökin 2

IL-6 : İnterlökin 6

i.m : İntramuskuler

i.v. : İntravenöz

kg : Kilogram

L : Litre

LYM : Lenfosit

MCV : Ortalama eritrosit hacmi

MCH : Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı

MCHC : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

mEq : Miliekuvalan

mg : Miligram

ml : Mililitre

MON : Monosit

MPV : Ortalama trombosit hacmi

MÜ : Milyon ünite

NEU : Nötrofil

nm : Nanometre

pg : Pikogram

PLT : Trombosit

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)

PCT : Plateletkrit

PDW : Trombosit dağılım genişliği

RBC : Eritrosit

RDW : Eritrosit dağılım genişliği

RT-PCR : Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

rFeIFN : Rekombinant feline interferon

rFeIFN-ω : Rekombinant feline interferon omega

RNA : Ribonükleik asit

SEM : Standart hata

SIRS : Sistemik yangısal yanıt sendromu

TPB : Total parenteral beslenme

TNF : Tümör nekroz faktör

TNF-α : Tümör nekroz faktör alfa

U : Ünite

UV : Ultraviyole

VI : Virüs izolasyonu

WBC : Total lökosit sayısı

µg : Mikrogram

µl : Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4. 1. Grup I'deki bir köpekte klinik olarak apati ve dehidrasyon görülmektedir. . 39

Şekil 4. 2. Grup II'deki bir köpekte klinik olarak apati ve dehidrasyon görülmektedir. 39

Şekil 4. 3. Grup III'teki bir köpekte klinik görünüm. Dehidrasyon ve kanlı ishal görülmektedir. Ayrıca gaitada askaritlerin varlığı dikkati çekmektedir. 40

Şekil 4. 4. Grup IV'teki bir köpekte klinik görünüm. Köpekte dehidrasyon ve kanlı ishal görülmektedir. Ayrıca gaitada mukoza parçaları dikkati çekmektedir. 40

Şekil 4. 5. Gruplardaki hayatta kalma oranları 41

Şekil 4. 6. Rapid test ile gaita örneklerinde CPV'nin pozitif görünümü 42

Şekil 4. 7. PCR ürünlerinin jel görüntüsü. 42

Şekil 4. 8. Gruplardaki ortalama total lökosit değerleri 45

Şekil 4. 9. Gruplardaki ortalama nötrofil değerleri 48

Şekil 4. 10. Gruplardaki ortalama lenfosit değerleri 48

Şekil 4. 11. Gruplardaki ortalama eozinofil değerleri 49

Şekil 4. 12. Gruplardaki ortalama monosit değerleri 50

Şekil 4. 13. Gruplardaki ortalama bazofil değerleri 51

Şekil 4. 14. Gruplardaki ortalama eritrosit değerleri 53

Şekil 4. 15. Gruplardaki ortalama hemoglobin değerleri 53

Şekil 4. 16. Gruplardaki ortalama hematokrit değerleri 54

Şekil 4. 17. Gruplardaki ortalama eritrosit hacmi değerleri 55

Şekil 4. 18. Gruplardaki ortalama eritrosit hemoglobin miktarı değerleri 55

Şekil 4. 19. Gruplardaki ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değerleri 56

Şekil 4. 20. Gruplardaki ortalama eritrosit dağılım genişliği değerleri 57

Şekil 4. 21. Gruplardaki ortalama trombosit değerleri 58

Şekil 4. 22. Gruplardaki ortalama plateletkrit değerleri 59

Şekil 4. 23. Gruplardaki ortalama trombosit hacmi değerleri 59

Şekil 4. 24. Gruplardaki ortalama trombosit dağılım genişliği değerleri 60

Şekil 4. 25. Gruplardaki ortalama TNF-α değerleri 61

Şekil 4. 26. Gruplardaki ortalama IL-1β değerleri 62

Şekil 4. 27. Gruplardaki ortalama IFN-α değerleri..... 63

Şekil 4. 28. Gruplardaki ortalama IFN-γ değerleri 64

Şekil 4. 29. Gruplardaki ortalama CRP değerleri 65

Şekil 4. 30. Gruplardaki ortalama haptoglobin değerleri 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Akut yangısal hastalıklarda belirlenebilen akut faz proteinleri 13

Tablo 3. 1. Çalışmada kullanılan gruplar ve uygulanan tedaviler..... 27

Tablo 3. 2. Klinik bulguların skorlama değerleri 28

Tablo 3. 3. Konvansiyonel PCR primerleri ve agaroz jeldeki ürün büyüklükleri..... 32

Tablo 4. 1. Gruplardaki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri..... 34

Tablo 4. 2. Grup I'deki hayvanların klinik skorları 35

Tablo 4. 3. Grup II'deki hayvanların klinik skorları 36

Tablo 4. 4. Grup III'teki hayvanların klinik skorları 37

Tablo 4. 5. Grup IV'teki hayvanların klinik skorları 38

Tablo 4. 6. Grup I'deki virolojik analiz (PCR) sonuçları 43

Tablo 4. 7. Grup II'deki virolojik analiz (PCR) sonuçları 43

Tablo 4. 8. Grup III'teki virolojik analiz (PCR) sonuçları..... 44

Tablo 4. 9. Grup IV'teki virolojik analiz (PCR) sonuçları 44

Tablo 4. 10. Gruplardaki ortalama lökosit verilerinin karşılaştırılması 46

Tablo 4. 11. Gruplardaki ortalama eritrosit verilerinin karşılaştırılması 52

Tablo 4. 12. Gruplardaki ortalama trombosit verilerinin karşılaştırılması..... 58

Tablo 4. 13. Gruplardaki ortalama sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırılması 61

Tablo 4. 14. Gruplardaki ortalama akut faz protein konsantrasyonlarının karşılaştırılması 65

1. GİRİŞ

Parvoviral enteritis, *Kanin parvovirüs*'ün (CPV) neden olduğu, günümüzde özellikle yavru köpeklerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan viral enfeksiyonların, dünya çapında yaygın olan ve en önemli nedenlerinden birisidir.[1, 2] CPV'nin *Kanin parvovirüs tip-1* (CPV-1) ve *Kanin parvovirüs tip-2* (CPV-2) olmak üzere iki tipi vardır. Ayrıca CPV-2'nin de 2a, 2b ve 2c olarak üç antijenik varyantı bilinmektedir.[3] Hastalık özellikle 6 haftalık-6 aylık köpeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Bazı ırkların hastalığa daha duyarlı oldukları düşünülmektedir.[2, 4]

Kanin parvovirüs tip-2 (CPV-2) mitotik aktivitenin yüksek olduğu gastrointestinal kanala ve kemik iliğine etki etmektedir. Özellikle virüs miyokardiyal proliferasyonun hızlı olduğu yaşamın ilk 2 haftalık döneminde maternal antikoru yetersiz olarak alan yavru köpeklerde miyokart dokusuna ilgi duymaktadır. Bu nedenle hastalığın enteritis ve miyokarditis olarak isimlendirilen iki klinik formu bulunmaktadır.[1, 5] Hastalığın klinik belirtileri başlıca kusma, mukoid ya da hemorajik olabilen ishal, dehidrasyon, iştahsızlık ve abdominal ağrıdır. Hematolojik olarak lenfopeni, nötropeni ve şiddetli durumlarda panlökopeniye neden olmaktadır.[6]

Parvoviral enteritis, köpeklerde çok yaygın olarak görülen ve ölümle sonuçlanabilen önemli enfeksiyonlardan biri olması nedeniyle sağaltımı oldukça güncel bir konudur. Hastalığın sağaltımı dehidrasyonun giderilmesi, asit-baz dengesinin düzeltilmesi, kusmanın ve ishalin kesilmesi ve sekonder enfeksiyonların önlenmesine yönelik olarak semptomatik yapılmaktadır.[7] Parvoviral enteritisin spesifik tedavisi için total parenteral besleme solüsyonu[8], erken enteral beslenme[9], rekombinant bakterisidal permeabilite artırıcı protein[10], rekombinant insan granülosit stimüle edici faktör[11], asiklovir[12], equine anti endotoksin[13] ve klinoptiloit[14] yapılan araştırmalar arasındadır.

Veteriner hekimliğinde son zamanlarda antiviral ilaç kullanımı ve etkinlikleri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar rekombinant feline interferon omeaga'nın (rFeIFN-ω) ve oseltamivirin parvoviral enteritisin tedavisinde etkili olarak kullanılabileceği doğrultusundadır. Parvoviral enteritisli köpeklerde rFeIFN-ω'nın klinik belirtileri ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.[15-17] Nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivirin ise direkt antiviral etkisinin dışındaki mekanizmalarla etki ederek parvoviral enteritisli köpeklerde klinik belirtilerin şiddetini azalttığı bildirilmiştir.[18] Famsiklovir vücutta aktif bileşiği olan pensiklovire dönüşerek etki göstermektedir ve veteriner hekimliğinde özellikle kedilerde herpes virüs enfeksiyonlarına karşı başarılı olarak kullanılmaktadır.[19] Yapılan farmakokinetik çalışmalarda sağlıklı köpeklere deneysel olarak verilen oral famsiklovirin pensiklovire dönüştürülerek kanda tespit edildiği ve köpeklerde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.[20, 21] Famsiklovirin parvoviral enteritisli köpeklerde etkinliği ile ilgili çalışma bildirilmemiştir.

Köpeklerde parvoviral enteritisin tedavisinde bazı antiviral ilaçların etkinliği ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte[18], diğer antiviral ilaçlar ile ilgili araştırmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca antiviral ilaçların etkinliklerinin karşılaştırılması önemlidir. Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde klasik tedaviye ilave olarak verilen feline interferon omega, oseltamivir ve famsiklovirin tedavi etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gruplardaki hayvanlarda 0., 3. ve 7. günlerde klinik bulgular, hayatta kalma oranları, hematolojik parametreler, sitokin ve akut faz protein seviyeleri belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanin Parvoviral Enteritis

Parvoviral enteritis, özellikle genç köpeklerde akut seyirli, morbiditesi ve mortalitesi çok yüksek, hemorajik gastroenteritis ve miyokarditis ile karakterize, dünya çapında köpeklerde yaygın olarak görülen viral bir enfeksiyondur.[5]

2.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Parvoviral enteritisin etkeni olan *canine parvovirus* latincede 'küçük' anlamına gelen Parvo'dan köken alan *Parvoviridae* familyasına aittir.[22] *Parvoviridae* familyası *Parvovirinae* ve *Densovirinae* olmak üzere iki alt familyadan oluşur. *Parvovirinae* alt familyası ise *Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus* ve *Bocavirus* olarak 5 genustan oluşmaktadır.[23] *Canine parvovirus* (CPV), Parvovirus genusu içinde *Feline panleukopenia virus, Mink enteritis virus* ve *Rakun parvovirus, Rakun dog parvovirus* ve *Blue fox parvovirus* ile birlikte *feline parvovirus* alt grubu içinde yer almaktadır.[22-25] Parvovirüsler küçük (25 nm çapında), zarfsız, ikozahedral yapılı, tek iplikli ve DNA genomuna sahip virüslerdir.[1, 2, 26, 27] Virüs, replikasyon için intestinal kript epiteli, lenfoid ve hematopoetik dokular gibi yüksek mitotik aktivite gösteren hücrelere ilgi duyar.[28, 29] Viral replikasyon yalnızca mitotik siklusun S fazına geçen hücrelerde meydana geldiği için, hücre replikasyonuyla yakından ilişkilidir.[27] Genom iki yapısal kapsid protein (VP1, VP2) ve iki yapısal olmayan (non-structural protein, NS1 ve NS2) protein kodlamaktadır.[26, 27, 30, 31] Parvovirüsler oldukça dayanıklı virüsler olup, çevre koşullarında uzun süre persiste kalırlar (5-7 ay) ve her yerde bulunabilirler.[2, 32] % 0.5'lik formaldehid, sodyum hipoklorit (1:32 dilüsyon ile hazırlanmış), beta propiolakton ve hidroksilamin gibi kimyasal maddeler ile ultraviyole ışın virüsün inaktivasyonunda kullanılan kimyasal maddelerdir.[33] Sodyum hipoklorit ile parvovirüslerin en az 1 saat kadar temas etmesi virüsün ölmesine sebep olmaktadır.[1]

Parvovirüs köpeklerde ilk kez 1967 yılında gastrointestinal ve solunum sistemi hastalıklarının nedeni olarak bulunmuş ve sonra *Canine minute virus* (CPV-1) olarak isimlendirilmiştir.[34] 1978 yılında, *Parvoviridae* ailesinde yeni bir tür izole edilmiş ve ilerleyen zamanlarda *Canine parvovirus tip-2* (CPV-2) olarak isimlendirilmiştir.[1, 35] Köpek popülasyonu içinde doğal bağışıklığın eksik olmasından dolayı virüs hızla yayılmış ve 1980 yılında hastalığın dünya çapında yaygın olduğu bildirilmiştir.[1] Hastalıkla ilgili olarak aynı yıllarda CPV-2'nin yeni bir antijenik varyantı ortaya çıkmış ve *Canine parvovirus tip-2a* (CPV-2a) olarak isimlendirilmiştir.[36] 1984'de ise virüsün hızla mutasyona uğramasıyla *Canine parvovirus tip-2b* (CPV-2b) ortaya çıkmıştır.[35] Yeni bir antijenik tip olan *Canine parvovirus tip-2c* (CPV-2c) ilk kez 2000 yılında İtalya'da[37] ve daha sonra Vietnam,[38] İspanya,[39] Amerika Birleşik Devletleri,[40] Güney Amerika,[41] Portekiz,[42] Almanya ve Birleşik Krallık'ta[43] bildirilmiştir. CPV-2c'nin yüksek morbidite ve hızlı ölüme neden olan oldukça virülent antijenik bir tip olduğu öne sürülmektedir.[1]

Köpekleri enfekte eden iki parvovirüs tipi bulunmaktadır.[44] *Canine minute virus* olarak bilinen *Canine parvovirus tip-1* özellikle 1-3 haftalık köpeklerde gastroenteritis, pnömoni ve/veya miyokarditis ile seyreden[44], neonatal ölümlere yol açan bir virüstür. CPV-1 genetik ve antijenik olarak *Canine parvovirus tip-2*'den farklı bir virüstür.[22, 23, 45]

Canine parvovirus tip-2 köpeklerde parvoviral enteritisin asıl etkenidir.[44] Etken oldukça bulaşıcı olup, dış koşullara oldukça dayanıklıdır. Enfeksiyon virüsle enfekte olmuş dışkıyla temas sonucu bulaşır.[27] Akut CPV enteritis, herhangi bir ırkta, yaşta ya da cinsiyette görülebilir. Koruyucu bağışıklığın eksikliği, hijyenik olmayan ortamlar, endoparazitizm ve yaş hastalığın oluşmasında en önemli risk faktörleridir.[2, 46] Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı ırkların hastalığa daha duyarlı olduğu bilinmektedir.[1] Doberman Pinscher, Rottweiler, Labrador Retriver, Amerikan Pitbull

Teriyer, Amerikan Staffordshire Teriyer, Alman Çoban Köpeği ve Alaskan Sled köpekleri[1, 2, 4, 47] hastalığa duyarlı ırklardandır. Ayrıca parvoviral enteritisin Kangal çoban köpeklerinde görüldüğü de bildirilmiştir.[5] Safkan köpeklerin melezlere göre hastalığa yakalanma oranı daha fazladır.[22, 46] Parvoviral enteritis her yaş grubundaki köpeklerde görülmekle birlikte hastalığa en çok 6 haftalık–6 aylık yaş aralığındaki köpekler duyarlıdır.[1, 2, 47] Altı aylıktan büyük kısırlaştırılmamış erkek köpekler hastalığa yakalanmada aynı yaştaki dişi köpeklere göre iki kat daha fazla yatkındır.[46] Hastalığa havanın sıcak olduğu yaz aylarında, temmuz ve eylül ayları arasında daha sık rastlanmaktadır.[1, 2, 4, 48, 49] Hastalığın kinik belirtilerinin şiddeti genç yaşta, sütten kesilme, kalabalık ortam, beslenme yetersizliği gibi strese neden olan durumlarda, paraziter enfestasyonlarda ve diğer enfeksiyonların varlığında artar. Özellikle, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* (E. coli), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Coronavirus* ve çeşitli parazitler gibi fırsatçı enterik patojenlerin varlığı klinik belirtilerin şiddetini artırabilir.[2, 32, 47] Parvoviral enteritis enfeksiyonu geçiren ya da parvovirüse karşı aşılanan anneden plasenta ve kolostrum yoluyla gelen maternal antikorlar yavruları yaşamlarının ilk birkaç haftasında enfeksiyona karşı korumaktadır. Maternal antikorlar yaklaşık 10 günde (9.7 gün) yarılanmaya başlamakta ve azalmasıyla birlikte enfeksiyona duyarlılık da artmaktadır.[1, 2, 50]

2.1.2. Patogenez

Canine parvovirus hasta köpeklerin dışkılarıyla saçılır. Bunun sonucunda enfeksiyon köpekler arasında hızla fekal-oral yolla (direkt) ya da dışkıyla kontamine olmuş materyallerle oro-nazal temas yoluyla (indirekt) bulaşır.[1, 22] Virüsün dışkıyla saçılımı deneysel inokulasyondan sonra en erken 3 gün olarak gösterilmiştir. Klinik ya da subklinik hastalıktan sonra viral saçılım maksimum olarak 3-4 hafta devam edebilmektedir.[1, 51, 52] Virüs orofarenksin lenfoid dokusunda, mezenterik lenf

yumrularında ve timüste replike olmaya başlar.[33, 47] Belirgin plazma viremisi enfeksiyondan sonra 1-5 gün içinde gözlenir.[1, 47, 53] Hematojen yayılma ile kemik iliği, intestinal epitel, timüs, lenfoid doku ve miyokart dokusu (2 haftalıktan küçük yavru köpeklerde) gibi mitotik aktivitesi yüksek hücreleri hedef doku olarak seçmektedir[2, 49] Bunlara ek olarak virüsün beyinde dahil tüm dokulara yerleşebildiği tespit edilmiştir.[54] Virüs titresinin en yüksek olduğu yerler tonsiller ve intestinal dokulardır.[55]

Canine parvovirus ile oral temastan 4-5 gün sonra, virüs hematojen yolla ince bağırsakların epitelyal kript hücrelerine yerleşir ve buradaki replikasyonu ile villöz atrofi, epitelyal nekroz, emilim kapasitesinin azalması, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması ve hemorajik diyare gelişir.[1, 2, 7, 56] İntestinal kript epitelinin nekrozu, villöz atrofisi ya da kollapsı ve/veya lamina propriyanın parçalanması mikroskoptaki karakteristik intestinal lezyonları oluşturmaktadır. Ayrıca dilate olan intestinal bezler nekrotik yıkıntılarla doludur ve epiteliyal rejenerasyon belirtileri sıklıkla gözlemlenir.[2] Yeni sütten kesilen yavru köpeklerde diyet ve bakteriyel flora değişikliğinden dolayı enterositlerin yüksek mitotik aktiviteye sahip olması CPV enteritis riskini artırmaktadır.[1, 2, 4] Aynı anda endoparazitizm ya da koronaviral enfeksiyon bulunan köpeklerde hastalık daha şiddetli ve hızlı seyredebilir.[1, 2] Virüsün sebep olduğu bağırsak epiteli bariyer hasarı normal florada bulunan anaerobik bakterilerin translokasyonu ve bakteriyel endotoksinlerin sistemik dolaşıma geçmesine sebep olmaktadır. Özellikle *E.coli* başta olmak üzere *Clostridium spp., Campylobacter spp.* ve *Salmonella spp.* gibi bakterilerin ve endotoksinlerinin sistemik dolaşıma geçmesi ile sistemik koliform septisemisi, sistemik yangısal yanıt sendromu (SIRS), yaygın damar içi pıhtılaşma gerçekleşmektedir ve hastalık ölümle sonuçlanmaktadır.[47, 56, 57] Sistemik yangısal yanıtın aktivasyonu tromboembolik komplikasyon riskini artırmaktadır.[56] Turk ve ark.[58] parvovirüs enfeksiyonundan ölen köpeklerin % 90'ının akciğerlerinden ya da

karaciğerinden septisemik kolibasillozise bağlı olarak *E. coli* izole etmiş ve alveolitis ve pulmoner ödem gibi elde edilen patolojik bulguların, insanlardaki yetişkin respiratuar distres sendromu (ARDS) ile benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Canine parvovirus'ün lenfopoetik sistem ve kemik iliği progenitör hücrelerindeki replikasyonu ile lenfopeni ve nötropeni şekillenir. Ayrıca sekonder enfeksiyonlarla lökositlere artan ihtiyaçtan dolayı lökopeni tablosu daha şiddetli bir şekilde görülür.[7, 32] Şiddetli vakalarda panlökopeni de görülebilmektedir.[2] Dolaşımdaki nötrofillerin azalmasıyla birlikte köpekler, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmektedir.[59]

Miyokardiyal hücre proliferasyonunun hızlı olduğu dönemde (uterusta başlar ve yaşamın ilk iki haftasında tamamlanır) etkilenen neonatal yavru köpeklerde miyokarditis meydana gelmektedir.[60] Uterustayken hastalığa yakalanan ya da aşısız anneden doğan sekiz haftalıktan küçük yavrularda miyokarditis şekillenebilir.[1] Günümüzde yoğun aşılama programlarının etkisi nedeniyle miyokarditis formu ile az karşılaşılmaktadır.[2, 7, 23, 33]

2.1.3. Klinik Semptomlar

Köpeklerde parvoviral enteritis enfeksiyonu gastrointestinal kanal, kemik iliği ve miyokart olmak üzere üç ana dokuyu etkiler. Ancak deri ve sinir dokusunun da etkilendiği olgular bildirilmiştir.[47, 61] Ayrıca, sekonder enfeksiyonlar ve trombozis gibi komplikasyonlar hastalıkta gözlenebilir.[47] Hastalığın her yaşta görülebilen kusma ve ishal ile karakterize enteritis formu ile 3 aylık yaştan küçük yavru köpeklerde miyokarditis ve bunun sonucunda kalp yetmezliği ile karakterize iki önemli klinik formu bulunmaktadır.[22]

Canine parvovirus'ün enteritis formunda başlangıçta gözlenen klinik bulgular spesifik olmayıp 3-7 günlük bir inkübasyon periyodunu takiben anoreksi, depresyon,

letarji ve yüksek ateş görülür.[22, 23] İlk klinik bulgulardan sonraki 24-48 saat içinde etkilenen yavruların çoğunda kusma ve mukoid kıvamdan hemorajik kıvama kadar değişebilen ince bağırsak diyare gözlenir.[1] Kusma önemli bir bulgu olup şiddetli ve inatçı seyreder.[33] Fazla miktarlardaki kusma nadir görülür ve intestinal obstrüksiyonu özellikle invaginasyonu akla getirmelidir.[32] Başlangıçta gri-sarı renkli sulu olan dışkı, kısa sürede kanlı hale dönüşür.[62] Şiddetli hemorajik diyareyle seyreden vakalarda dışkı pis kokuludur ancak hemorajik diyareye sebep olan diğer durumlarda da aynı koku bulunabilir, yani bu durum parvoviral enteritise özgü değildir.[32] Gastrointestinal kanalda büyük oranlarda sıvı ve protein kaybı oluşur ve bunu takiben hızlı gelişen şiddetli dehidrasyon ve hipovolemik şok meydana gelir. Genel durum bozukluğu ile ilişkili olarak kapillar dolum zamanının uzaması, taşikardi, zayıf nabız/hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, düşük rektal ısı doku perfüzyonunun azalması gibi klasik bulgular tespit edilebilir. Akut gastroenteritise ya da intestinal invaginasyona bağlı belirgin abdominal ağrı CPV enteritisin önemli bir bulgusudur.[1, 2] Hastalığın periyodu virüsün miktarına ve klinik belirtilere göre oldukça değişken olup enfeksiyonu takiben 3-5 gün içinde gelişir ve genellikle 5-7 gün devam eder.[22]

Sekiz haftalıktan küçük yavru köpeklerde şekillenen miyokarditis formunda enfekte yavrularda hiçbir semptom gözlenmeksizin ya da klinik belirtiler başladıktan sonraki 24 saat içinde hayvan ölebilir.[1, 63] Klinik olarak hastalığın başlangıcı ve devamı hızlı olup dispne, inleme, öğürme ve devamında ölüm şekillenir.[47, 62] Ölmek üzere olan yavru köpeklerde ekstremitelerde soğuma, mukozalarda solgunlaşma, solunum güçlüğü ve konvülsiyonlar şekillenir.[22] Miyokart dokusunda CPV-2'nin neden olduğu miyokardiyal lezyonların sebebi birçok bölgede şekillenen nekroz ve miyofibrillerin lizisidir. Miyokardiyal hücre çekirdeklerinde intranükleer inklüzyon cisimleri bulunabilir.[1] CPV miyokarditisin sonuçları hayvandan hayvana farklılık gösterebilir.

Bazı hayvanlarda kardiyak hastalık belirtileri olmaksızın akut diyare ve ölüm gözlenirken bazılarında diyare ve haftalar ya da aylar sonra şekillenen konjestif kalp yetmezliğinin sonucunda ölüm görülebilir. 6 haftalık-6 aylık normal köpek yavrularında ani başlayan konjestif kalp yetmezliği de oluşabilir.[47] 1970'li yılların sonunda CPV-2'nin pandemik yayılmasıyla miyokarditis çok yaygın görülmesine rağmen salgınların devamında aşılama ya da hastalığın geçirilmesiyle oluşan humoral bağışıklık sonucunda maternal antikorlar ile neonatal yavrular miyokardiyal proliferasyonun hızlı olduğu dönemde korunmaktadır.[2]

Hastalığın morbiditesi ve mortalitesi hayvanların yaşına, hastalığın şiddetine ve aynı anda başka hastalık bulunup bulunmamasına göre oldukça değişkenlik gösterebilir. Yavru köpekler hastalık sırasında en erken 2 günde şok nedeniyle aniden ölebilir.[22]

Parvoviral enteritis enfeksiyonunda nörolojik hastalık belirtileri görülebilir. Bu belirtiler CPV kaynaklı olabilir, fakat daha yaygın olarak hastalığın ilerleyişi süresince, sepsis ya da asit-baz, elektrolit değişikliklerinden kaynaklanan yaygın damar içi koagülasyon ya da hipoglisemi kaynaklı sentral sinir sisteminde hemoraji nedeniyle oluşabilir.[47] Favrot ve ark.[61] parvoviral enteritisli bir köpekte eritema multiforme olgusunu tanımlamıştır. Koutinas ve ark.[64] yaptıkları çalışmada parvoviral enteritisli yavru köpeklerin hastalık bulunmayan yavru köpeklere göre 5 kat daha fazla asemptomatik bakteriüri geliştiğini göstermişlerdir. Humoral bağışıklığı zayıf olan, aynı anda sekonder enfeksiyonları bulunan, düşük maternal antikor titresine sahip, çevresel stres altında olan yavru köpeklerde klinik belirtiler çok şiddetli seyredebilir.[2]

2.1.4. Hematolojik Değişiklikler

Parvovirüsün neden olduğu hematolojik değişikliklerin, büyük ölçüde timüs, lenf düğümleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlardaki ve kemik iliğindeki çeşitli

lökosit tiplerinin köken aldığı hematopoetik progenitör hücrelerinin yıkımlanmasına bağlı olarak oluştuğu kabul edilmektedir.[1]

Canine parvovirus'ün lenfoid nekroz ve miyeloproliferatif hücrelerin yıkımına neden olmasıyla lenfopeni ve şiddetli durumlarda panlökopeni şekillenmektedir.[2, 65] Hemogramda lenfopeni ve nötropeni yaygın olup, lenfopeni daha fazla görülmektedir. Bu bulgular parvoviral enteritis için tanıyı kolaylaştırmasına rağmen, hastalık için patognomik değildir.[32] Lökopeninin hastalığın seyri ve mortalitesi üzerine önemli bir etkisi vardır. Lökosit sayıları $2.0x10^3/\mu l$'nin altına kadar düşebilir[33] (normal: 5.5-$16.9x10^3/\mu l$).[66] Bazı vakalarda $0.3x10^3/\mu l$'nin altına kadar düştüğü bildirilmiştir.[65, 67] Haligür ve ark.[68] lökosit sayısı $2.0x10^3/\mu l$'nin altına düşen köpeklerde prognozun iyi olmadığını bildirmişlerdir. Kemik iliğindeki progenitör hücrelerin yıkımı ve/veya gastrointestinal kanaldan nötrofillerin kaybı ile ya da endotoksemi nedeniyle köpeklerde nötropeni şekillenmektedir.[69] Parvovirüsün neden olduğu lenfopeni tablosu çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Bunlardan birincisi; kortizol hormonunun endojen salınımına bağlı olarak lenfosit üretiminin baskılanması, ikincisi; virüsün lenfoid dokuda yıkıma ya da atrofiye neden olan direkt etkisi, üçüncüsü ise protein kayıplı enteropatilerde görüldüğü gibi lenf akışının blokajı ile şekillenmektedir.[6, 67]

Monositopeni nadir olarak görülen ve klinik açıdan az öneme sahip bir bulgu olmasına rağmen, monositozis akut ve kronik yangısal durumlarda sık olarak rastlanılan bir bulgudur. Monositlerin üretim süresi (3 gün), nötrofillerin üretim süresine göre (6 gün) daha hızlı olduğu için parvoviral enteritisin neden olduğu panlökopenide ilk olarak kanda monositler artış gösterir. Bu nedenle lökopenik dönemdeki parvoviral enteritisli köpeklerin iyileşme periyodunda monosit sayısının izlenmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir.[6]

Goddard ve ark.[6] total lökosit, bant nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarının köpeklerde parvoviral enteritisin tedavisinin başlamasından sonraki 24-48 saat içinde prognostik indikatör olarak başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca sağaltımın başlangıcından sonra özellikle lenfosit olmak üzere bazı lökositlerin sayısının hayatta kalan hayvanlarda giderek arttığını göstermişlerdir.

Parvoviral enteritisli köpeklerde, özellikle prognozu kötü olanlarda hastalığın son döneminde anemi tablosuyla karşılaşılabilir. Virüsün kemik iliği hücreleri üzerine kısa süreli etki yapması ve eritrosit hücrelerinin nispeten uzun bir ömre sahip olması nedeniyle aneminin nedeninin eritropoezin baskılanması ile ilgili olmadığını düşündürmektedir. Hematokrit değerdeki azalma daha çok intestinal kanama ve rehidratasyon tedavisinin birlikte neden olduğu bir sonuçtur.[1] Lipid peroksidaz seviyelerindeki artma ve antioksidan enzim konsantrasyonlarındaki değişiklikler de aneminin patogenezinde rol oynayabilir.[70]

Azalan trombosit üretimi ya da virüsün ve/veya immünolojik bileşenlerin trombositler ya da endotel üzerine direkt etkilerinin bir sonucu olarak trombositopeni meydana gelebilir. Gastrointestinal kanal boyunca antitrombin kaybı ile endotoksin uyarım mekanizmasının neden olduğu koagülasyon sonucu olarak antirombinin tüketilmesi ve hiperfibrinojenemi hiperkoagülasyona neden olmaktadır.[1, 2] Kısmi tromboplastin zamanı uzamaktadır.[33]

2.1.5. Biyokimyasal Değişiklikler

Kanin parvoviral enteritise bağlı olarak serumda gözlemlenen biyokimyasal değişiklikler hastalığa spesifik değildir.[1, 2] Anoreksi, kusma ve ishal nedeniyle şekillenen şiddetli hipokalemi, depresyon ve zayıflığa neden olmaktadır. Hiponatremi ve hipokloremi gibi diğer elektrolit anormallikleri kusma ve ishal dolayısıyla sekonder olarak oluşabilmektedir. Gastrointestinal kayıplar nedeniyle sekonder olarak şekillenen

hipoalbuminemi, total kan kalsiyum konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir.[1] Serum elektroforez profilleri kısmi ve tam hipoalbuminemi, hipogamaglobulinemi ve hiper-α2-globulinemiyi göstermektedir.[71] Şiddetli dehidrasyon ve azalmış doku perfüzyonu nedeniyle sekonder olarak prerenal azotemi ve hepatosellüler enzimlerin yükselmesi görülebilir. Şiddetli malnütrisyon ve/veya sepsis nedeniyle hipoglisemi görülebilir.[2] Bağırsak bariyerinin hasarından dolayı toksik maddelerin absorpsiyonu ya da şiddetli dehidrasyona bağlı olarak sekonder gelişen hepatik hipoksinin sonucunda alkalen fosfataz ve alanin transaminaz yükselir. Alkalen fosfotaz aktivitesinin yüksek olması yaşın küçük olmasıyla da yakından ilişkilidir.[1]

Yılmaz ve Şentürk[72] parvoviral enteritisli köpeklerde yaptıkları bir çalışmada hasta köpeklerde serum total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin azaldığını, serum trigliserid düzeylerinin ise arttığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada serum total kolesterol ve HDL düzeylerindeki bu azalmanın parvoviral enteritisin şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Parvoviral enteritiste şekillenen ishal bağırsaklardan bikarbonat kaybına, hipovolemiye ve hücresel hipoksiye neden olarak metabolik asidozisin gelişmesine sebep olmaktadır.[48]

Köpeklerde parvoviral enteritis hastalığında hasara uğrayan bağırsak mukozasından bakterilerin ve endotoksinlerinin dolaşıma geçmesi sonucunda hayvanlarda sepsis tablosuyla karşılaşılabilir. Sepsis şiddetli enfeksiyonlarla ilişkili, mikrobiyal bir hasara yanıt olarak oluşan, koagülasyon ve inflamasyonun birlikte görüldüğü kompleks bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.[73] Sepsise karşı vücut sitokinler, lökositler, koagülasyon mekanizmaları, hipotansiyon, hipoperfüzyon ve asit-baz dengesi ile yanıt vermektedir.[74] Hastalık sırasında çeşitli hücre ve dokular tarafından salgılanan pro veya antienflamatuar sitokinlerin uyarımı sonucunda

çoğunlukla karaciğerde üretilen glikoprotein yapısında olan akut faz proteinleri salgılanır.[66] Akut faz proteinleri yangı, enfeksiyon ve travma gibi durumlara karşı vücudun doğal bağışıklık yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan kan proteinleridir.[75] İnsan hekimliğinde oldukça yaygın olarak kullanılan akut faz proteinleri, veteriner hekimliğinde de son zamanlarda yangının belirteçleri olarak tedaviye cevabın takibi ve tedavinin durdurulmasına karar vermek için özellikle gizli kronik enfeksiyonlarda faydalı olarak kullanılmaya başlanılmıştır.[66] Akut faz proteinleri, enfeksiyonu takip eden birkaç saat içinde artış gösteren pozitif akut faz proteinleri ve azalış gösteren negatif akut faz proteinleri olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.1).[66, 76] Negatif akut faz proteinlerinin veteriner klinik patolojide kullanımları yaygın değildir.[75]

Tablo 2. 1. Akut yangısal hastalıklarda belirlenebilen akut faz proteinleri

Akut Faz Proteinleri	
Pozitif	Negatif
CRP	Prealbumin
Protein C	Albumin
Ferritin	Transferin
Amiloid A	
Fibrinojen	
Haptoglobin	
Seroplazmin	
Komplement C3, C4	
α_2-Makroglobulin	
α_2-Globulinler	
α_1-Asit glikoprotein	
α_1-Antitripsin	
α_1-Globulinler	

Hasara uğrayan dokulardaki makrofaj ve monositler tarafından salgılanan sitokinler dolaşıma geçerek diğer doku ve organlardan da sitokin salınımına neden olur. Birçok farklı dokuda etkili olan başta interlökin 1 (IL-1) olmak üzere interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF-α) ve interferon (IFN) gibi proinflamatuar sitokinler

salındıktan sonra karaciğerden akut faz proteinlerinin dolaşıma geçmesine ve serumda akut faz proteinlerinin düzeyinin yükselmesine neden olur.[77-79]

C reaktif protein (CRP) *Pneumococcus pneumoniae*'nin polisakkarid C'sini bağlama yeteneğinden dolayı bu adı almıştır.[77] CRP köpek, fare, domuz, tavşan ve insanda temel akut faz proteinidir.[80] Hepatositler tarafından sentezlenen ve normalde serumda düşük konsantrasyonlarda bulunan CRP, enfeksiyon sırasında IL-1, IL-6 ve büyüme faktörü ß gibi proinflamatuar sitokinlerle uyarılarak 100 kat artış gösterebilen bir akut faz proteinidir.[75, 81] CRP sitokinlerle uyarıldıktan sonra 24-48 saat içinde pik yapar ve iyileşme süresi boyunca hızlı bir şekilde azalır.[75]

Klinik laboratuvarda CRP'nin kantitatif ölçümü ELISA yöntemiyle yapılmaktadır, sağlıklı köpekler için bildirilen değerler 0 ile 8.9 mg/L arasında, median değerler 0.6 ile 2.4 mg/L arasındadır.[82-88] CRP düzeyi metoda ya da bireysel olarak hayvandan hayvana değişiklik göstermekle birlikte sağlıklı köpeklerde genel olarak 35 mg/L' den düşüktür.[89, 90]

C reaktif proteinin kandaki konsantrasyonlarının köpeklerde yangısal durumlarda yükseldiği bilinmektedir. Leptospirozis, babeziozis ve parvovirüs enfeksiyonları,[78] cerrahi travma,[91] lenfoma ve hemanjiosarkom gibi malign tümörler, piyometra,[88, 92] akut pankreatitis,[93] immun hemolitik anemi, artritis, glomerulonefrit gibi hastalıklarda[94, 95] CRP'nin yüksek olduğu bildirilmiştir.[95]

Kocatürk ve ark.[76] parvoviral enteritisli köpeklerde CRP'nin mortaliteyi belirlemede güçlü bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hasta köpeklerde kontrol grubuna göre CRP ile birlikte serüloplazmin ve haptoglobin düzeylerinin yüksek, serum albümin düzeyinin ise düşük olduğunu ayrıca 92.4 mg/L'den yüksek CRP değerinin mortaliteyi belirleme üzerine %91 oranında sensitiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Mylonakis ve ark.[96] monositik ehrlichiosisli köpeklerde CRP, haptoglobin ve serum amiloid A (SAA)'nın hastalığın klinik fazının belirlenmesinde belirleyici bir indikatör olduğunu ancak klinik sonucun belirlenmesinde kullanışlı olmadıklarını bildirmişlerdir.

Haptoglobin vücutta birçok işlevi olan bir akut faz proteinidir. En önemli görevi kandaki serbest hemoglobinle oldukça dayanıklı bileşikler oluşturarak demir kaybını önlemektir. Bu sayede bakteriyel büyüme için gerekli demirin kullanılabilirliğini kısıtlayarak bakteriyostatik etki göstermektedir. Serbest hemoglobinin böbreklerden atılımı haptoglobinin hemoglobini bağlama kapasitesini aşana kadar gözlenmemektedir.[97, 98] Haptoglobin-hemoglobin kompleksi retiküloendotelyal hücreler tarafından karaciğere taşınarak Kupffer hücrelerinde metabolize edilir.[98] Haptoglobinin sığırlarda lipid metabolizması[99] ve immünomodülasyon[100] üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir.[98]

Haptoglobin akut faz yanıt dışında başka faktörlerden de etkilenmektedir. Kanda serbest hemoglobin miktarının artması serum haptoglobin seviyesinde düşmeye neden olur.[98] Alınan kan örneklerinin hemolizli olması haptoglobin seviyesinde güvenilir sonuçlar vermeyebilir.[101] Akut faz yanıtla beraber, böbrek hastalıkları ve obstrüktif sarılık hiperhaptoglobinemiye neden olabilir.[98]

Haptoglobin köpeklerde kortikosteroidlerin etkilerine karşı oldukça hassastır bu nedenle hiperadrenokortisizm hastalığında ve kortikosteroidlerle tedavi sonrasında haptoglobin düzeyleri artmaktadır.[102] Eckersall ve ark.[103] köpeklerde haptoglobin düzeyleri için 3-10 g/L arasındaki değerleri orta, 10 g/L üzerindeki değerleri ise belirgin yüksek olarak belirtmiştir. McGrotty ve ark.[104] yaptıkları çalışmada hiperadrenokortisizmli köpeklerde trilostan ile tedavi öncesi ve sonrası haptoglobin düzeylerini ölçerek, sağlıklı grupta haptoglobin düzeylerini 0.09-1.60 g/L arasında,

hasta hayvanlarda ise tedavi öncesi 0.43-12.4 g/L, tedavi sonrası ise 0.23-7.14 g/L arasında bulmuştur.

Kogika ve ark.[105] sağlıklı köpeklerle karşılaştırdığında hemorajik gastroenteritisli köpeklerde hastalığın lökopenik olan başlangıç aşamasında, serum haptoglobin, seruloplazmin ve α-asit glikoprotein düzeylerini yüksek olarak bildirmiştir.

Proinflamatuar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α, kaşektin) makrofajlar, monositler, T hücreleri, düz kas hücreleri, yağ dokusu hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir.[74] TNF-α eritrositler hariç tüm hücrelerin membranlarındaki iki tip reseptörüne bağlanarak biyolojik cevap oluşturur. Bu reseptörler, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran tip I (tümör nekrozis faktör reseptör tip I, TNF-RI; p55) ve T hücre proliferasyonuna neden olan tip II (TNF-RII; p75)'dir.[74, 106]

Fransson ve ark.[107] piyometra ve sistemik yangısal yanıt sendromlu köpeklerde yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubundaki hayvanlarda TNF-α düzeylerini 0 ile 0.03 ng/ml arasında, piyometralı grupta 0.0 ile 0.26 ng/ml arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Otto ve ark.[57] parvoviral enteritisli köpeklerin kanında endotoksin ve TNF-α düzeylerinin saptanabilir düzeylerde olduğunu ve TNF-α düzeylerinin yükselmesi ile mortalite arasında belirgin bir ilişki olduğunu dolayısıyla bu parametre ile mortalitenin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Nemzek ve ark.[108] parvoviral enteritise yatkınlığı bulunan Doberman Pinscher ve Rottweiler ırkı köpeklerde yatkınlığın düşük olduğu melez köpeklere göre TNF-α düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Baştan ve ark.[109] yaptıkları çalışma ile TNF-α pozitif olan parvoviral enteritisli köpeklerin ölme olasılığının iyileşenlere göre 3.39 kat daha fazla olduğunu böylece

CPV pozitif olan yavru köpeklerde TNF-α'nın prognozun belirlenmesinde kullanılabilir bir parametre olduğunu bildirmişlerdir.

İnterlökin-1 monositler, makrofajlar, endotelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından salınır ve IL-1α ile IL-1β şeklinde iki farklı polipeptitten oluşan bir sitokindir. Lokal ve sistemik olarak, akut ve kronik inflamasyonda görev almaktadır.[110] Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL-1β' dır.[106] IL-1β inflamasyonun başlangıç ve ilerleyen dönemlerinde birçok farklı fonksiyona sahip çok önemli bir pro-inflamatuar sitokin olması, veteriner hekimlik alanında diagnostik marker olarak önem kazanmıştır. Kanda lökositozisin henüz başlamadığı anda IL-1β seviyesinin arttığı, özellikle bant nötrofiller olmak üzere lökositozisi takip eden sürede IL-1β'nın erken pro-inflamatuar immun yanıtta indikatör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[111]

2.1.6. Patolojik Değişiklikler

CPV enfeksiyonunda organlardaki makroskobik lezyonlar oldukça değişken ve hastalığa spesifik değildir. Enteritis formunda ileum ve jejenum en fazla etkilenen bağırsak segmentleridir.[22] Etkilenen segmentler konjesyon ya da subserözal kanamalarla sarkık olabilir. Bağırsakların lümeni genellikle boştur ya da lümen sulu, mukoid veya kanlı içerik bulunur.[7, 22] Torasik ve abdominal lenf yumruları genişlemiş ve ödematözdür. Etkilenen lenf yumrusuna yapılan kesitte, hastalığın akut döneminde çok sayıda peteşiyel kanamalar gözlenir. Timik kortikal nekroz ve atrofi hastalanan genç köpeklerde yaygın bir bulgudur.[47]

Miyokarditis formunda sol atriyum ve ventrikülde belirgin dilatasyon mevcuttur. Miyokart dokusunda solgun alanlar bulunur.[7, 47] Soluk borusu ve bronşlarda beyaz köpüklü sıvı bulunabilir. Karaciğerde pasif konjesyon ve pulmoner ödem ile seyreden değişken derecede asites ve plöral effüzyon oluşabilir.[22]

Parvoviral enteritis hastalığının enterik formunda kript epitel hücrelerinin nekrozu erken gözlenen lezyonlardandır.[112] İntestinal kript epitelinin nekrozu, villöz atrofi ya da kollaps ve/veya lamina propriyanın parçalanması karakteristik mikroskobik lezyonlardandır.[2] Kript lümeni genellikle genişlemiş, cansız epitel tabakası ile kaplı ve nekrotik doku artıklarıyla doludur.[113] Bütünlüğü bozulmamış epitel hücrelerde bazen hücre içi eozinofilik inklüzyon cisimleri görülebilir.[22] Kemik iliğinde hipoplazi şekillenebilir. Akut solunum distress sendromu, sistemik yangısal yanıt sendromu, endotoksemi ya da septisemi gibi komplikasyonlar sonucunda ölen hayvanlarda pulmoner ödem, alveolitis, akciğer ve karaciğerde bakteriyel kolonizasyon gözlenebilir.[7]

2.1.8. Tanı

Aşısız ya da aşıları henüz tamamlanmamış, özellikle toplu halde barındırılan yerlerden alınan ve ateş, abdominal ağrı, dehidrasyon, kusma ve ishal semptomları bulunan genç yaştaki köpeklerde parvoviral enteritisten şüphelenilir. Ancak paraziter ya da enteropatojenik bakteriyel enfeksiyonlar, *Coronavirüs*, *Adenovirüs*, *Morbillivirüs*, *Rotavirüs*, *Reovirüs*, *Norovirüs* gibi köpeklerde diyareye neden olabilen diğer enfeksiyonlardan ayırt edilmesi gerektiğinden klinik belirtilere göre kesin teşhis konulamamaktadır.[7, 47] Hastalığın kesin tanısı köpeklerin dışkısında virüs ve antijenlerin belirlenmesi, seroloji, nekropsi ve histopatolojik incelemeler ile yapılmaktadır.[2, 5]

Elektron mikroskobu (EM), virüs izolasyonu (VI), hemaglütinasyon testi (HA), lateks aglütinasyon testi (LAT), immünokromatografi testi (IC), floresan antikor testi (FAT) ve kounterimmünoelektroforez (CIE) testi dışkıda antijeni belirleyen metotlardır.[2, 22]

Enfekte köpeklerin dışkılarında parvovirüsü göstermek için kullanılan bir diğer yöntem hazır enzim linked immunosorbent assay (ELISA) testidir. Ancak bu testlerin

CPV enfeksiyonu için spesifitesi yüksek olmasına rağmen sensitivitesi düşüktür.[47] Viral partiküller enfeksiyondan sonra yaklaşık 3 ile 12 gün boyunca saçılır ve saçılımın pik yaptığı zaman (enfeksiyondan sonra 4-7 gün) kolayca saptanabilir. Modifiye canlı CPV aşısıyla aşılamadan sonraki 4-10 gün boyunca aşı virüsünün fekal saçılımına bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir. Dışkıda serum nötrolizan antikorların antijenle bağlanması ya da fekal viral saçılımın durması (enfeksiyondan sonra 10-12 gün) nedeniyle yanlış negatif sonuçlar da ortaya çıkabilir.[2, 65]

İmmunokromatografi testi dışkıda antijenin varlığını kalitatif olarak belirleme prensibiyle çalışan basit ve hızlı, klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılan testlerdir. Viral antijen miktarının fazla olduğu durumlarda testte oldukça belirgin bir bant oluşmaktadır. Özellikle düşük miktardaki virüs varlığı testin yorumlayıcı tarafından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.[26] Desario ve ark.[26] IC yönteminin gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile karşılaştırılmasında sensitiviteyi %56.16, spesifiteyi ise %100 olarak bildirmişlerdir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi dışkıda viral antijen tespitinin konvansiyonel metotlarına göre daha yüksek sensitif ve spesifikliğe sahiptir.[2] Hastalığın hızlı, duyarlı ve kesin tanısının konulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. PCR testi HA ve ELISA gibi diğer testlere göre CPV-2'nin daha az miktardaki partiküllerini belirleyebilmektedir.[22]

Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan RT- PCR testi, daha fazla tekrarlanabilen, birkaç saat içinde CPV-2 nükleik asidini saptayabilen ve miktarını belirleyebilen bir test yöntemidir. Konvansiyonel PCR metoduna göre kontaminasyon riski daha azdır.[26]

Desario ve ark.[26] ishalli 89 köpekten aldıkları dışkı örneklerini immünokromatografi, hemaglütinasyon, virüs izolasyonu, konvansiyonel ve real-time PCR olmak üzere 5 farklı test yöntemiyle karşılaştırmıştır. En iyi korelasyonun

konvansiyonel ve real-time PCR arasında genel doğruluk oranı %94.38 olarak göstermiştir. Diğer testlerle genel doğruluk oranı ise IC, HA ve VI için sırasıyla %64.04, %74.16 ve %78.65 olarak bildirmiştir.

2.1.9. Tedavi

Köpeklerde parvoviral enteritise yönelik spesifik bir sağaltım olmadığı için hastalığın tedavisi semptomatik ve destekleyici olarak yapılmaktadır. Hastalığa yakalanan hayvanlarda tedavi uygulanmadan yaşama oranı en az %9.1'e kadar düşebilirken, tedaviyle birlikte yaşama oranı % 64 ya da daha yüksek olabilir.[1, 57]

Sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma ve gastrointestinal kanalın dinlendirilmesi tedavinin temel hedefleridir.[7, 56] Hastalık için en iyi tedavi kristalloid sıvılar, sentetik ve doğal kolloidler ile agresif tedavi, hipogliseminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, kombine antibiyotik, antiemetik, analjezik, enteral besin desteği ve antihelmentikleri içermektedir.[1]

Öcal ve Ünsüren[8] parvoviral enteritisli köpekleri iki gruba ayırarak, tüm köpeklere asidozis ve dehidrasyonun sağaltımı için %5 dekstrozlu laktatlı ringer, ayrıca baz durumu (BD) -10'dan fazla olan hastalara %1.3'lük sodyum bikarbonat ($NaHO_3^-$) solüsyonu ve antibiyotik uygulamış, ayrıca parvoviral enteritisli bir gruba total parenteral besleme (TPB) solüsyonu vermiştir. Çalışmalarında TPB solüsyonu verilen grupta hayatta kalma oranını daha yüksek bularak, TPB'nin klasik sağaltıma göre önemli düzeyde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Parvoviral enteritis hastalığından hafif derecede etkilenmiş yavru köpeklere destek tedavi uygulanabilir. İnflamasyonlu gastrointestinal kanalı dinlendirmek için minimum 12-24 saat yemek kısıtlaması ile kusma semptomu bulunan hayvanlara ayrıca

su kısıtlaması yapılmalıdır. Suya yavaş yavaş başlanmalı ve devamında az miktarlarda yumuşak gıdalar verilmelidir.[2]

Belirgin dehidrasyon, hipoperfüzyon ve kusma/ishale bağlı devamlı sıvı kaybı bulunan köpeklerde yeterli intravasküler hacmin sağlanabilmesi için damar içi sıvı sağaltımı yapılmalıdır. Deri altı sıvı tedavisi, dehidrasyonda olan ve/veya lökopeni tablosu görülen köpeklerde, deri altında enfeksiyon oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir.[2]

Parvoviral enteritisli köpeklerde dehidrasyonu düzeltmek, yeterli kan dolaşımı hacmini düzenlemek, elektrolit ve asit-baz dengesizliklerini düzeltmek için sıvı sağaltımı damar içi yolla uygulanmalıdır. Damar içi yolla kateter yerleştirilemediği veya damar kollapsı oluştuğu durumlarda agresif sıvı tedavisi için kemik içi yol kullanılabilir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış lökopenik hastalarda, katetere bağlı enfeksiyonlardan korunmak için kateterizasyonun aseptik şartlarda yapılması önemli olup bütün damar içi kateterlerin 72 saat sonra değiştirilmesi gerekmektedir.[1]

Dehidrasyonun giderilmesinde, başlangıç solüsyonu olarak laktatlı ringer gibi dengeli elektrolit solüsyonları tercih edilebilir. Laktatlı ringer ile birlikte %5 dekstroz içeren sıvılar, açlığın ya da sepsisin neden olduğu hipoglisemide kullanılabilir.[1, 32] Sıvı tedavisinin başlangıçta verilme hızı hastanın durumuna göre değişmektedir. Hipovolemik şokta bulunan hayvanlarda 90 ml/kg/sa hızla sıvı uygulanarak yaklaşık 1-2 saat içerisinde sıvı kayıpları giderilmelidir. Şok tablosu bulunmayan dehidrasyondaki hayvanlarda, sıvı açığı hesaplandıktan sonra (% dehidrasyon x vücut ağırlığı (kg)) 6-24 saat içinde sıvı sağaltımına başlanılmalıdır.[2]

Anoreksi, kusma ve ishal bulunan yavru köpeklerde kas zayıflığı, gastrointestinal ileus, kalp aritmileri ve poliüriyle seyreden hipokalemi gelişebilir. Bu durumda hipokalemiyi önlemek ya da kötüleşmesini engellemek için seruma potasyum klorid

ilave edilmelidir. Verilmesi gereken potasyum klorid miktarı hesaplanmalı ve normal kalp fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilediği için uygulama hızı 0.5 mEq/kg/saati geçmemelidir.[2] Hastanın potasyum düzeyi normal seviyelerde ise hipokalemi gelişmesini önlemek için 14-20 mEq/L potasyum klorid seruma eklenebilir.[114]

Parvoviral enteritisli köpeklerde intestinal villilerin yıkımlanmasına bağlı olarak protein kayıplı enteropatiler şekillenebilmektedir. Albümin düzeyi 1.5 g/dl altına, total protein miktarı 3.5 g/dl altına düştüğü durumlarda, plazma onkotik basıncını dengelemek için kollodial sıvılar (hetastarch veya dekstran 70) verilmelidir.[114]

Parvoviral enteritisli köpeklerde, mukozal bariyerin yıkımlanması nedeniyle sekonder septisemi gelişebilir. Bu nedenle gram pozitif ve gram negatif, aerobik ve anaerobik bakterilere yönelik geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Kusma, gastrik boşalmanın gecikmesi, peristalsisin bozulması ve intestinal mukoza değişikliğinin, ilacın emilim ve etkinlik düzeylerini azaltabileceğinden dolayı antibiyotikler oral yolla kullanılmamalıdır.[65]

Parvoviral enteritisin tedavisinde antiviral ilaç kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.[15, 18] Antiviral ilaçlar, virüsün hücreye tutunması, adsorbe olması ve penetrasyonu, viral kapsidin soyulması, nükleik asit replikasyon aşamaları, yeni oluşan viral parçaların birleştirilmesi ve enfeksiyöz viriyonların salınmasından oluşan viral replikasyon aşamalarından birine veya birden fazlasına etki etmektedir.[115, 116]

Antiviral ilaçların farklı sınıflandırılmaları bulunmaktadır. Bir sınıflandırmaya göre antiviral ilaçlar: herpesviruslar grubuna etkili ilaçlar, antiretroviral ilaçlar, influenza virusuna ve diğer solunum yolu viruslarına etkili ilaçlar, hepatit B ve C viruslarına etkili ilaçlar ve immun faktörler olarak gruplandırılmaktadır.[117] Bir başka sınıflandırmaya göre ise antiviral ilaçlar: nükleozid analog reverse transkriptaz inhibitörleri, nonnükleozid analog reverse transkriptaz inhibitörleri, nükleozid analog

DNA/RNA sentez inhibitörleri, nükleotid sentez inhibitörleri, reseptör homologları/antagonistleri, nöraminidaz inhibitörleri, iyon kanal blokörleri ve peptidler olarak gruplandırılmaktadır.[118]

İnterferonlar, virüslerin ve interlökin-1, interlökin-2, TNF-α gibi çeşitli sitokinlerin etkisiyle insan ve diğer memeli türlerin hücreleri tarafından üretilen glikoprotein yapılı endojen maddelerdir.[117] İnterferonlar, Tip-1 ve Tip-2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tip-1 interferonlar viral interferonlar olarak bilinir ve interferon-α (IFN-α, lökosit interferon), interferon-β (IFN-β, fibroblast interferon) ve interferon-ω' dan oluşur. Tip-2 interferonlar ise immun interferon (interferon-γ) olarak bilinir. Viral IFN'ler viral enfeksiyonlar tarafından, Tip-2 IFN'ler ise mitojenik ya da antijenik bir uyarıcı tarafından uyarılırlar.[119] İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immunmodulatör etkileriyle bilinmektedir. İnsan interferonlarının, veteriner hekimliği alanında kullanımlarıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.[120, 121]

Rekombinant feline interferon (rFeIFN) bakulovirüs vektörü kullanılarak ipek böceği larvasından üretilmiştir ve kedilerin viral hastalıklarında antiviral ilaç olarak kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir.[122] rFeIFN aminoasit kimliğinin %60'ı insan IFN-α1 ya da insan IFN-ω1 ile benzerliğinden dolayı Tip-1 IFN içinde karakterize edilmiştir, fakat N-terminal sekansından dolayı ω olarak sınıflandırılmıştır.[16, 123] rFeIFN'nin antiviral etkisi *feline calicivirus, feline herpesvirus, feline leukaemia virus, feline infectious peritonitis virus* ve *feline immunodeficiency virus*'e karşı araştırılmıştır.[123, 124] Klinik çalışmalarda *feline calicivirus* ve *feline viral rhinotracheitis*'e karşı rFeIFN'nin terapötik etkisi bildirilmiştir.[124] Tateyama ve ark.[124] interferonların nispeten yüksek derecelerde tür spesifik olmasına rağmen, rFeIFN-ω'nın köpeklerde tümör hücre hatlarının büyümesine inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Bu etkinin rFeIFN- ω'nın direkt antiviral etkisi yanında immünolojik aktivasyonuyla

ilgili de olabileceğini, ayrıca feline interferonun, köpek interferonunun yapısıyla benzer olabileceğini ve bu nedenle köpek hücrelerinin yüzeyindeki interferon reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünolojik mekanizmaları başlatabileceğini bildirmişlerdir.[124] Ishiwata ve ark.[17] deneysel enfeksiyon ile oluşturdukları parvoviral enteritisli köpeklerde, rFeIFN-ω'nın hastalığın şiddetini azalttığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir deneysel çalışmada, CPV-2 ile enfekte edilen Beagle ırkı köpeklerde rFeIFN- ω'nın lökosit sayısındaki azalmayı durdurduğu ve iyileşme süresini kısalttığı, ilacın köpeklerde herhangi bir yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir.[125] De Mari ve ark.[15] parvoviral enteritis tanısı konan köpeklerden bir gruba 2,5 milyon ünite/kg rFeIFN- ω, diğer gruba ise plasebo olmak üzere üç gün süreyle günde bir kez uygulamışlardır. IFN grubundaki köpeklerde kontrol grubuna göre belirgin düzeyde iyileşme olduğu ve ölüm oranında kontrol grubuna göre 4.4 kat azalma olduğu bildirilmiştir.

Antiretroviral ilaçlar grubunda yer alan oseltamivir bir nöraminidaz inhibitörüdür. İlaç nöraminidaz içeren virüslere etki etmektedir. Oseltamivir iyi bir biyoyararlanıma sahip olup, yarı ömrü 6-10 saattir.[126] İnsanlarda influenza virüs A ve influenza virüs B enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar, influenza gibi virüslerin hücre yüzeyinde bulunan protein yapısındaki nöraminidaz enzim üzerine direkt antiviral etki göstermektedir.[127] Virüs, konak hücreyi enfekte edip çoğaldıktan ve olgun hale geldikten sonra, konak hücre membranındaki glikoproteinlerin sialik asid grubuna bağlanır. Viral membrandaki nöraminidaz enzimi bu bağlantıyı kırarak, virüsün hücreden ayrılmasına neden olur.

Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar, moleküllerinin sialik aside benzemesi nedeniyle, nöraminidaz enzimini inhibe ederek, virüsün hücreden dışarı çıkmasına ve diğer konakçı hücrelerinin enfekte olmasına engel olur.[117] Nöraminidaz enzimi ayrıca virüsün birleşerek küme oluşturmasını önleyerek, vücutta yayılmasına izin verir.[18] Üçüncü

olarak nöraminidaz enzimi, epiteliyal dokuda sialik asit içeren koruyucu müsin tabakasına penetre olarak enfeksiyon oluşturur.[18] Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar ise virüsün replikasyonunu ve salınımını azaltarak, birleşip küme oluşturmasını sağlayarak, ayrıca nöraminidaz inhibisyonu nedeniyle solunum yolu ya da gastrointestinal sistem epitelinin müsin tabakası boyunca virüsün invazyonunu durdurarak etki göstermektedir.[127]

İnfluenza virüsünden farklı olarak kanin parvovirüsün nöraminidaz enzimi bulunmadığı için, oseltamivirin etkisi direkt antiviral mekanizmayla ilgili değildir.[18] İnsanlarda influenza hastalığı ile ilgili çalışmalarda oseltamivir kullanımının sekonder olarak gelişen bakteriyel enfeksiyonları belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir.[128] Bu etkinin solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan müsin tabakasına bakteriyel geçirgenliğin azalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde oseltamivir bağırsak epiteliyal hücrelerindeki müsin tabakasına da benzer inhibitör etki yaparak endotoksemi, sepsis, sistemik yangısal yanıt sendromu ve hatta organ yetmezliği ile sonuçlanan bakteriyel geçişe engel olur. Bu nedenle oseltamivir kanin parvoviral enteritiste direkt antiviral etkisinden bağımsız olarak etki etmektedir.[18]

Savigny ve Macintire[18] parvoviral enteritisli 35 köpeği iki gruba ayırarak, tedavi grubuna standart tedavi ve oseltamivir, kontrol grubuna ise standart tedavi ve plasebo uygulamıştır. Çalışmanın sonunda kontrol grubundaki köpeklerin hospitalizasyon süresince tedavi grubuna göre kilo kaybettiğini ve lökosit sayılarında belirgin azalma olduğunu ancak oseltamivir tedavisinin önemli bir etkisinin olmadığını, daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Famsiklovir, herpesvirüs grubuna etki eden ilaçlar sınıfında yer alan antiviral bir ilaç olup pensiklovirin ön-ilaç şeklidir. Pensiklovir *herpes simplex virüs tip-1* (HSV-1) ve *herpes simplex virüs tip-2* (HSV-2), *varicella-zoster virüs*, *Epstein-Barr virüs* ve

hepatit B virüsünün oldukça güçlü ve seçici bir inhibitörüdür.[20, 129, 130] Pensiklovirin insanlarda oral yolla kullanımında gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun düşük olması nedeniyle famsiklovir üretilmiştir.[131] Famsiklovir oral yolla alındıktan sonra plazmada ya da ince bağırsaklarda deasetile olur ve 6-deoksipensiklovire dönüşür. 6-deoksipensiklovir ise hepatik aldehid oksidaz ile oksidize olarak pensiklovire dönüşür. Pensiklovir, virüs tarafından enfekte hücreye girdiğinde, aktif trifosfat formuna dönüşmek için fosforile olur. Pensiklovir; ilk fosforilasyon basamağında virüsün timidin kinaz enzimiyle, fosforilasyonun diğer iki basamağında ise konakçının enzimleriyle katalize olarak viral DNA replikasyonunu inhibe eder.[132-134] Famsiklovirin rat, fare ve insanlarda oral yolla kullanımından sonra, kan ya da plazmadaki pik konsantrasyonunun, pensiklovirin denk dozdaki oral kullanımına göre 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[21, 135]

Famsiklovir kedilerde *feline herpes virüs-1* (FHV-1) tedavisinde, güvenli ve etkili bir ilaç olarak kullanılmaktadır.[19, 134, 136] Famsiklovirin köpeklerdeki etkinliğiyle ilgili çalışmalar çok azdır. Filer ve ark.[21] Beagle ırkı köpeklerde famsiklovirin oral yolla kullanımının metabolik ve farmakokinetik özelliklerini inceleyerek, ilacın hızla ve büyük miktarlarda emilip, büyük oranda aktif antiviral bileşiği olan pensiklovire dönüştüğünü bildirmişlerdir. Famsiklovirin köpeklerdeki metabolik faaliyetinin insanlardakiyle benzer olarak gözlemlenmesi nedeniyle, bu ilacın köpeklerde güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (HADYEK) tarafından 2013/162 nolu karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışma TÜBİTAK tarafından, TOVAG-114O037 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

3.1. Hayvan Materyallerinin Seçimi

Bu çalışmanın hayvan materyalini, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne 2014-2015 yıllarında, 6 aylıktan küçük yaşta, her ırktan ve her iki cinsiyetten getirilen, iştahsızlık, kusma, ishal semptomları bulunan ve köpek parvovirus antijen test kitleriyle pozitif olduğu tespit edilen 28 adet aşısız ve 7 adet sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 35 adet köpek oluşturmuştur.

3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Tedavi Protokolü

Klinik olarak genel muayeneleri yapıldıktan sonra sağlıklı olduğu tespit edilen köpekler kontrol grubunu oluşturdu. Parvoviral enteritisli köpekler ise rastgele 7'şerli 4 gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3. 1. Çalışmada kullanılan gruplar ve uygulanan tedaviler

Gruplar	Sağaltım Uygulamaları
Kontrol (n=7)	Sağaltım uygulanmadı (sağlıklı köpekler).
Grup I (n=7)	Klasik tedavi (i.v. ringer laktat + % 5'lik dekstroz, 4 mg/kg/gün trimethoprim + 20 mg/kg/gün sülfadimetilprimidin i.m. 2 mg/kg/gün metaklopromid i.v.) (en az 5 gün)[1, 7, 48]
Grup II (n=7)	Klasik tedaviye ilave olarak 2,5 milyon ünite (MÜ)/kg/gün 3 gün süreyle rekombinant feline interferon omega (rFeIFN-ω) i.v[15]
Grup III (n=7)	Klasik tedaviye ilave olarak 2 mg/kg günde 2 kez 5 gün süreyle oseltamivir *per os*[18]
Grup IV (n=7)	Klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kg dozda günde 2 kez 5 gün süreyle famsiklovir *per os*[21]

3.2. Klinik Muayene ve Skorlama Değerleri

Köpeklerin rektal sıcaklığı (°C), dehidrasyon dereceleri, vücut ağırlıkları (kg) ve diğer bulguları takip edildi. Köpeklerin genel muayenesi Tablo 3.2'de gösterildiği gibi 0., 3. ve 7. günlerde kaydedildi. Her klinik bulgu için 0-4 arası puan verildi, ölen hayvanlar için en yüksek puan 20 olarak belirlendi.[16]

Tablo 3. 2. Klinik bulguların skorlama değerleri

Bulgular	Skor Değeri
Ölüm	20
Rektal Sıcaklık	
37.5-39.4	0
≥39.5°C	1
37.1-37.4°C	2
≤37.0°C	3
Genel Durum	
Bitkinlik (Bilinçli, aktif)	1
Depresyon (Bilinçli, inaktif)	3
Koma durumu (Bilinçsiz)	4
Dehidrasyon	
%5	1
%5-10	3
>%10	4
Dışkı Kıvamı	
Sıvı, akışkan	2
Hemorajik	4
Abdominal Ağrı	
Hafif	1
Şiddetli	2
Kusma	3

3.6. Sağaltım Protokolü

Köpeklerin bulguları kaydedildikten sonra hayvan sahipleri tedavi protokolü hakkında bilgilendirildi.

Grup I'deki köpeklere yalnızca klasik sağaltım uygulaması yapıldı. Asepsi ve antisepsi şartlarına uygun olarak *vena cephalica antebrachii*'ye yerleştirilen kateterler aracılığıyla, hayvanlara laktatlı ringer ve % 5 dekstroz verildi. Sekonder enfeksiyonlara yönelik geniş etki spektrumlu antibiyotik olarak 4 mg/kg/gün trimethoprim + 20 mg/kg/gün sülfadimetilprimidin (Animar, Ceva, Türkiye) canlı ağırlığa göre 5 gün süreyle kas içi uygulandı. Antiemetik olarak metoklopromid (Metpamid amp., Sifar, Türkiye) 2 mg/kg dozda günde 1 kez kusma kesilinceye kadar damar içi uygulandı. Kateterler en fazla 3 gün aralıklarla yenilendi.[1, 7, 48, 62, 137]

Grup II'deki hayvanlara klasik sağaltıma ilave olarak liyofilize rekombinant feline interferon omega (Virbagen omega, Virbac, Fransa) 2.5 MÜ/kg/gün dozda, 1 ml izotonik sodyum klorid solüsyonuyla sulandırıldıktan sonra damar içi yolla 3 gün süreyle uygulandı.[15]

Grup III'teki hayvanlara klasik sağaltıma ilave olarak oseltamivir (Enfluvir oral süspansiyon, Atabay, Türkiye) 2 mg/kg dozda günde iki kez 5 gün süreyle *per os* yolla uygulandı.[18]

Grup IV'teki hayvanlara klasik sağaltıma ilave olarak famsiklovir (Famvir 250 mg tablet, Novartis, Türkiye) 40 mg/kg dozda günde 2 kez 5 gün süreyle *per os* yolla uygulandı.

Oral yolla kullanılan ilaçlar kusması olan hayvanlara kusma nedenli ilaç emilimindeki kaybın önlenmesi için antiemetik uyguladıktan sonra içirildi. *Per os* yolla ilaç uygulamalarından sonra hayvan gözetim altında tutularak ilacın alındığından emin olundu. Ayrıca askarit enfestasyonu bulunan köpeklerde antiparaziter ilaç (Caniverm 175 mg oral tablet, İnterhas, Türkiye) kullanıldı.

3.5. Virolojik Analizler

Köpek parvovirus antijen test kitleriyle pozitif olduğu tespit edilen hayvanlardan alınan dışkı örneklerinin PCR analizleri 1-2 gün içerisinde tamamlanarak CPV pozitif olduğu doğrulanan hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

Parvoviral enteritis şüpheli köpeklerden alınan rektal swap örneklerinde virüs varlığını tespit amacıyla ön değerlendirme niteliğinde immünokromatografik tabanlı kitler (Cat. No: RG11-05, Bionote, Anigen Rapid CPV/CCV AG test kit) kullanıldı. Bu kitler üretici firmanın ön gördüğü şekilde kullanılarak pozitiflik belirlendi. Pozitif olduğu belirlenen hayvanlardan tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 7. günde olmak üzere iki kere kan ve rektal swap örnekleri alındı. Bu örneklerde virüs nükleik asitinin gösterilmesi amacıyla PCR reaksiyonuna tabi tutuldu. Bu amaçla kan ve rektal swap numuneleri alınarak viroloji laboratuvarına gönderildi. Tedavi sonrası 7. günde viral saçılımın belirlenmesi için PCR tekrar uygulandı.

Rektal swap ile toplanan gaita örnekleri, swap ucundaki pamuklu kısım sıvı içinde kalacak şekilde en az 500 µl hacminde Tris-EDTA buffer (93283-500ML, Sigma, USA) (10 mM Trisma-Base, pH 7.5; 1 mM EDTA) ya da PBS buffer (Phosphate-buffered saline, pH 7.5) içeren steril tüplere alındı ve vorteks yardımıyla karıştırıldı. Bu tüpler kaba partiküllerden arındırılmak üzere maksimum 3000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonunda üstte kalan supernatant yeni bir tüpe aktarıldı ve DNA ekstraksiyonuna kadar -20 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

Gaitasında virüs negatif bulunan köpeklerin kanlarında da virüs tespiti araştırıldı. Gaitasında virüs tespit edilmeyen köpeklerde hastalık henüz başlamış olan ya da virüs saçım dönemine girmemiş olan hayvanların tespiti amacıyla virüslerin kanda bulunduğu zaman içerisinde tutunduğu ve bulunduğu hücre hattı olan lökositlerin eldesi gerçekleştirildi. Antikoagülantlı (EDTA'lı) kan tüplerine alınan kan örnekleri, yardımcı

ficoll sıvısı (F5415-50 ml, SIGMA-ALDRICH, USA) ile eşit hacimde karıştırılarak soğutmalı santrifüj aracılığıyla maksimum 2000 rpm'de santrifüj edildi. Oluşan gradient tabakalaşmada plazmanın altındaki ve ficoll sıvısının üst kısmındaki periferal kan mononükleer hücre (PBMC) tabakası toplandı ve 2 kere PBS ile yıkandı. Elde edilen lökositler DNA ekstraksiyonu yapılıncaya kadar -20 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

Örneklerin DNA ekstraksiyonu silika tabanlı ekstraksiyon modeline göre dizayn edilmiş olan 'High Pure Viral Nucleic Acid' Kit (Cat. No:11858874001, Roche Life Science, Germany) kullanılarak yapıldı. Kit prospektüsüne uygun olarak CPV pozitif örneklerde DNA eldesi gerçekleştirildi. PCR işlemine kadar elde edilen DNA'lar -20 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

Ekstraksiyon işlemi sonucu elde edilen DNA template olarak kullanıldı. CPV DNA'sı üzerinde VP2 gen bölgesi hedef alınacak şekilde primerler seçildi. PCR işlemi 27 µl toplam hacim (75 mM Tris- HCl (pH 8.8), 20 mM NH4(SO4)2, 1.5 mM MgCl2, 10 pmole her bir primer, 0.2 mM dNTP ve 0.5 U Taq DNA polimeraz (EP0402, Thermo Scientific, Germany) üzerine 3 µl DNA eklenmesiyle mix oluşturuldu.

Konvansiyonel PCR işlemi alındığı literatürdeki[37] 'thermal cycler' koşullarına uygun olarak programlanarak, pozitifliğin elde edilemediği durumlarda gerekli optimizasyon çalışmalarına gidilerek gerçekleştirildi. Pozitiflikler pozitif kontrole göre değerlendirildi. Pozitif kontrol amacıyla önceden viroloji laboratuvarında sekansı yapılmış olan bir suş ile gerçekleştirildi.

Konvansiyonel PCR sonrasında elde edilen PCR ürünleri agaroz jelde yürütülerek ürün büyüklükleri görüntülendi ve her örnek için kayda alındı. Çalışmada kullanılan primerler ve referans bilgileri Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3. 3. Konvansiyonel PCR primerleri ve agaroz jeldeki ürün büyüklükleri

PCR	Primer	Primer Dizini (5'→3')	Büyüklük (bp)	Referans
Konvansiyonel PCR	555for	CAGGAAGATATCCAGAAGGA	555	Buonavoglia ve ark.[37]
	555rev	GGTGCTAGTTGATATGTAATAAACA		

Konvansiyonel PCR için thermal cycler koşulları; 94 °C'de 5 dk için ilk denatürasyonu takiben, 35 siklus boyunca 94 °C'de 1 dk denatürasyon, 50 °C'de 1 dk bağlanma ve 72 °C'de 1 dk uzamadan oluştu. Son olarak 72 °C'de 10 dk son uzama ile siklus bitirildi.

PCR sonrasında elde edilen PCR ürünleri (amplikonları) %1'lik agaroz jele yükleyerek oluşan bantların ayrışması sağlandı. Bu amaçla agoroz jel ve buna bağlı bir güç kaynağından yararlanıldı. Oluşan DNA bantlarının UV ışık altında görünmesini sağlamak için jelin oluşturulması esnasında mikrodalga fırında kaynatılıp tekrar soğuduğu sırada 25 µg etidyum bromid (E8751-25G, Sigma, USA) eklendi. Jeldeki uygun kuyucuklara amplikonların yüklenmesinden sonra DNA bantlarının elektrik yardımıyla yürütülmesi için jele 80 V elektrik akımı 30 dk boyunca uygulandı ve süre sonunda jel UV ışık altında incelendi. UV ışık altında 100 bp'lik DNA Ladder (SM0321, Thermo Scientific, USA) yardımıyla ürün büyüklükleri pozitif kontrolle hizalanarak dikkate alınıp pozitif örnekler belirlendi.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hematolojik Parametrelerin Analizi

Köpeklerin ön bacakları tıraş edilerek asepsi ve antisepsi uygulamalarından sonra *vena cephalica antebrachii*'ye intraket (22-24 G) yerleştirildi.

Köpeklerden 0., 3. ve 7. günlerinde kan alınarak hematolojik muayenesi yapıldı.

EDTA'lı tüplere (Becton Dickinson Co., USA) alınan 2 ml kan örneklerinin analizi, total kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet5, DiatronTM, Macaristan), yapıldı. Total lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), eozinofil (EOS), monosit

(MON), bazofil (BAS), eritrosit (RBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve trombosit (PLT) değerleri kullanıldı.

3.4. Biyokimyasal Analizler

Sitokin ve akut faz proteinlerinin analizi için antikoagülansız tüplere (Becton Dickinson Co., USA) 5 ml kan alındı ve soğutmalı santrifüjde (Beckman Coulter santrifüj, Allegra X-30R, USA) +4 °C'de 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

Serum TNF-α, IL-1β, haptoglobin, IFN-α, IFN-γ ve CRP konsantrasyonları katı faz sandwich ELİSA yöntemiyle, Canine TNF-α ELISA Kit (Cat. No: ELC-TNF-α, RayBio), Canine Haptoglobin ELISA Kit (Cat. No: ECH2003-1, Assaypro), IFN-α ELISA Kit (Cat. No:CA1581, Biotang), Canine IL-1 beta ELISA Kit (Cat. No: ELC-IL1b, RayBio), Canine IFN-gamma ELISA Kit (Cat. No:ELC-IFNg, RayBio) ve Canine CRP ELISA Kit (Cat. No: E-EL-C0020, Elabscience) test kitlerinde üretici firmanın talimatlarına göre ölçümler yapıldı (BioTek, µQuant ELISA reader, USA).

3.7. İstatistik Analiz

Grup içi ve gruplar arasındaki istatistik analizler tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile yapıldı. Grup içi analiz için 0., 3. ve 7. günler arasında karşılaştırma yapıldı. Ayrıca, 0., 3. ve 7. günlerde gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen parametrelerin ortalama değerleri ile standart hataları (SEM) sunuldu. Hayatta kalma yüzdeleri arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar Pearson Ki-kare testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya alınan köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4. 1. Gruplardaki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri

Hayvan no	Kontrol	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	Melez, 1 aylık, erkek	Kangal, 6 aylık, erkek	Rottweiler, 2 aylık, dişi	Kangal, 2 aylık, erkek	Melez, 1.5 aylık, dişi
2	Melez, 1.5 aylık, erkek	Boxer, 2.5 aylık, erkek	Rottweiler, 2 aylık, erkek	Kangal, 2 aylık, erkek	Melez, 1.5 aylık, dişi
3	Melez, 1 aylık, dişi	Melez, 3 aylık, dişi	Kangal melezi, 2 aylık, erkek	Terrier, 2 aylık, dişi	Melez, 2 aylık, erkek
4	Melez, 1 aylık, erkek	Melez, 3 aylık, dişi	Kangal melezi, 2 aylık, dişi	Kangal melezi, 1.5 aylık, dişi	Kangal, 3 aylık, dişi
5	Rottweiler, 1.5 aylık, dişi	Kangal, 1.5 aylık, erkek	Kangal, 1 aylık, erkek	Pointer melezi, 3 aylık, erkek	Melez, 3 aylık, dişi
6	Kangal, 1.5 aylık, dişi	Alman kurt köpeği, 3 aylık, erkek	Golden retriever, 2 aylık, erkek	Kangal melezi, 1 aylık, dişi	Kangal, 1 aylık, erkek
7	Kangal, 4 aylık, erkek	Rottweiler, 2 aylık, dişi	Alman kurt köpeği, 2 aylık, erkek	Doberman, 2.5 aylık, erkek	Kangal, 1 aylık, dişi

Gruplardaki her hayvanın rektal sıcaklığı, genel durumu, dehidrasyon derecesi, dışkı kıvamı, abdominal ağrı ve kusma dereceleri skorlanarak Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te sunulmuştur. Klasik sağaltım uygulanan Grup I'deki hayvanlarda klinik skorların genel toplamı en yüksek bulundu. Klasik sağaltıma ilave olarak interferon uygulanan Grup II'deki hayvanlarda klinik skorların genel toplamı diğer gruplara kıyasla en düşük bulundu. İnterferon kullanılan gruptaki hayvanlarda tedaviyle birlikte klinik bulguların şiddetinin azaldığı ve hayvanların genel durumlarının hızla düzeldiği dikkati çekti.

Tablo 4. 2. Grup I'deki hayvanların klinik skorları

Hayvan No	Günler	Ölüm	Rektal Sıcaklık	Genel durum	Dehidrasyon	Dışkı kıvamı	Abdominal Ağrı	Kusma	**Toplam**
1	**0**	0	0	3	3	2	1	3	12
	3	0	0	3	3	2	1	3	12
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
2	**0**	0	0	1	1	4	1	3	10
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
3	**0**	0	1	1	1	2	2	3	10
	3	0	0	1	3	4	1	3	12
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
4	**0**	0	1	1	1	2	2	3	10
	3	0	0	1	3	4	0	3	11
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
5	**0**	0	0	3	3	2	2	3	13
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
6	**0**	0	2	4	3	2	2	3	16
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
7	**0**	0	0	3	3	2	1	0	9
	3	0	0	1	3	2	1	0	7
	7	0	0	0	0	2	0	0	2
Genel Toplam									**244**

Grup I'deki hayvanlarda 3 köpekte ölüm görüldü. Toplam klinik skor Grup I'de 244 olarak bulundu.

Tablo 4. 3. Grup II'deki hayvanların klinik skorları

Hayvan No	Günler	Ölüm	Rektal Sıcaklık	Genel durum	Dehidrasyon	Dışkı kıvamı	Abdominal Ağrı	Kusma	**Toplam**
1	**0**	0	0	1	1	4	2	3	11
	3	0	0	1	1	0	0	0	2
	7	0	0	0	0	2	0	0	2
2	**0**	0	0	3	3	4	1	3	14
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	**0**	0	0	1	3	4	2	3	13
	3	0	0	1	3	4	0	0	8
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
4	**0**	0	0	3	1	2	2	3	11
	3	0	1	1	3	0	0	0	5
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
5	**0**	0	0	3	4	4	2	3	16
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
6	**0**	0	0	1	1	4	2	3	11
	3	0	0	1	1	0	0	3	5
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
7	**0**	0	0	3	1	2	1	3	10
	3	0	0	1	3	0	1	0	5
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Genel Toplam									**133**

Grup II'deki hayvanlarda 1 köpekte ölüm görüldü. Toplam klinik skor Grup II'de 133 olarak bulundu.

Tablo 4. 4. Grup III'teki hayvanların klinik skorları

Hayvan No	Günler	Ölüm	Rektal Sıcaklık	Genel durum	Dehidrasyon	Dışkı kıvamı	Abdominal Ağrı	Kusma	**Toplam**
1	**0**	0	1	3	3	4	2	3	16
	3	0	0	1	0	2	1	0	4
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
2	**0**	0	0	1	3	2	1	0	7
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	**0**	0	0	3	1	2	1	3	10
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
4	**0**	0	0	3	3	2	1	3	12
	3	0	0	1	1	2	0	0	4
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
5	**0**	0	0	3	1	2	1	0	7
	3	0	0	0	1	0	0	0	1
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
6	**0**	0	1	1	3	4	2	3	14
	3	0	0	1	1	2	0	0	4
	7	0	0	1	1	0	0	0	2
7	**0**	0	0	1	3	4	1	0	9
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
Genel Toplam									**170**

Grup III'teki hayvanlarda 2 köpekte ölüm görüldü. Toplam klinik skor Grup III'te 170 olarak bulundu.

Tablo 4. 5. Grup IV'teki hayvanların klinik skorları

Hayvan No	Günler	Ölüm	Rektal Sıcaklık	Genel durum	Dehidrasyon	Dışkı kıvamı	Abdominal Ağrı	Kusma	**Toplam**
1	**0**	0	0	1	4	4	2	3	14
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
2	**0**	0	0	1	4	4	2	3	14
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	**0**	0	0	3	4	4	2	3	16
	3	0	0	3	3	4	1	0	11
	7	0	0	1	1	2	1	0	5
4	**0**	0	3	1	3	2	1	0	10
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
5	**0**	0	0	1	1	4	1	0	7
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
6	**0**	0	0	3	3	4	1	3	14
	3	0	0	1	1	2	0	0	4
	7	0	1	1	0	0	0	0	2
7	**0**	0	0	1	3	4	2	3	13
	3	20	0	0	0	0	0	0	20
	7	20	0	0	0	0	0	0	20
Genel Toplam									**190**

Grup IV'teki hayvanlarda 2 köpekte ölüm görüldü. Toplam klinik skor Grup IV'te 190 olarak bulundu

Parvoviral enteritisli köpeklerde kliniğe ilk getirildikleri 0. günde en belirgin bulguların şiddetli kusma, ishal, dehidrasyon ve apati olduğu dikkati çekti (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4). Kusmanın şiddeti ve sıklığı uygulanan tedaviler ile azaldı. İshal sarı-beyaz renkten kırmızıya kadar değişkenlik gösterdi. Köpeklerin çoğunda hastalığın başlangıcında ishal sarı-beyaz renkte iken 1-2 gün içerisinde çoğunlukla hemorajik görünüm aldığı ve pis kokulu olduğu dikkati çekti. Kusmanın ve ishalin kesilmesiyle hayvanların iştahlarının düzeldiği ve yemeye başladıkları belirlendi.

Şekil 4. 1. Grup I'deki bir köpekte klinik olarak apati ve dehidrasyon görülmektedir.

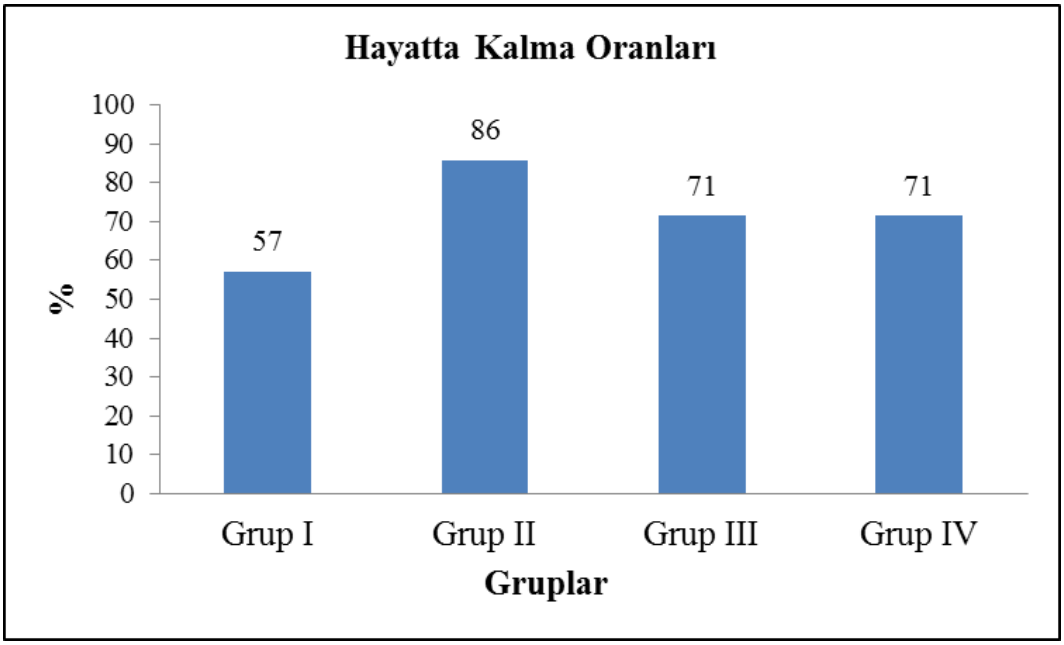
Şekil 4. 2. Grup II'deki bir köpekte klinik olarak apati ve dehidrasyon görülmektedir.

Şekil 4. 3. Grup III'teki bir köpekte klinik görünüm. Dehidrasyon ve kanlı ishal görülmektedir. Ayrıca gaitada askaritlerin varlığı dikkati çekmektedir.

Şekil 4. 4. Grup IV'teki bir köpekte klinik görünüm. Köpekte dehidrasyon ve kanlı ishal görülmektedir. Ayrıca gaitada mukoza parçaları dikkati çekmektedir.

Gruplardaki hayatta kalma oranları Şekil 4.5'te gösterildi. Klasik sağaltım uygulanan Grup I'deki 7 köpekten 4'ü (% 57), interferon uygulanan Grup II'deki 7

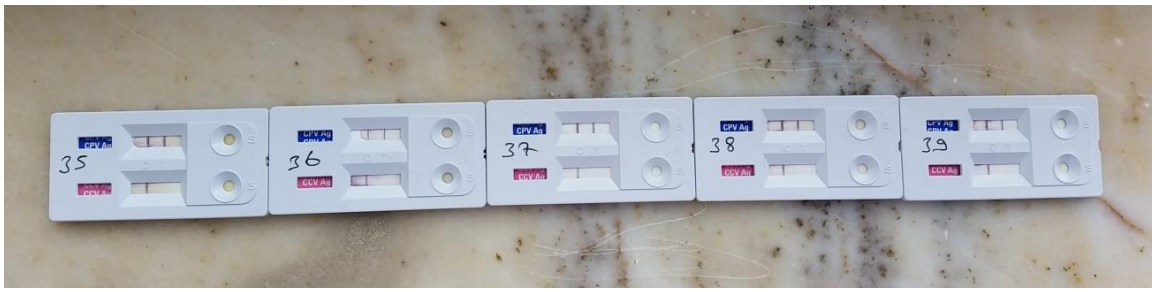
köpekten 6'sı (% 86), oseltamivir uygulanan Grup III'teki 7 köpekten 5'i (% 71) ve famsiklovir uygulanan Grup IV'teki 7 köpekten 5'i (% 71) uygulanan tedaviyle hayatta kaldı. Grup I'deki hayatta kalma yüzdesine kıyasla Grup II'deki (X^2 = 20.6, P<0.001), Grup III ve IV'deki (X^2 = 4.3, P<0.05) hayatta kalma yüzdelerinin önemli olduğu bulundu.



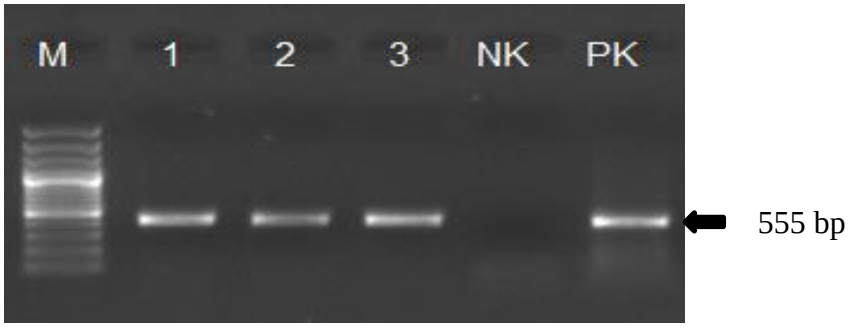
Şekil 4. 5. Gruplardaki hayatta kalma oranları

4.4. Virolojik Bulgular

Parvoviral enteritis şüpheli köpeklerden alınan gaita swap örnekleri hızlı antijen test kitiyle incelendi. Test kitinin prospektüsüne göre, kontrol (C) ve test (T) hizasında çift bant oluşan köpekler CPV pozitif olarak değerlendirildi. Pozitiflik belirlenen hayvanlardan alınan kan ve gaita swap örneklerinde, tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 7. günde CPV antijen varlığı PCR analiziyle doğrulandı (Şekil 4.6, 4.7).



Şekil 4. 6. Rapid test ile gaita örneklerinde CPV'nin pozitif görünümü



Şekil 4. 7. PCR ürünlerinin jel görüntüsü. **M:** Marker

1: Grup I, 5 nolu köpek **2:** Grup II, 3 nolu köpek **3:** Grup IV, 4 nolu köpek

NK: Negatif kontrol **PK:** Pozitif kontrol **bp:** Base pair

Gruplara göre virolojik test sonuçları Tablo 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9'da gösterilmiştir. Hayvanların çoğunda hem 0. günde hem de 7. günde pozitiflik belirlenirken, hayvanların bazılarında sadece 0. günde ya da sadece 7. günde pozitiflik belirlendi. Çalışma süresince ölen hayvanların tedavi sonrasında örnekleri alınamadığı için virolojik analizleri yapılmadı.

Tablo 4. 6. Grup I'deki virolojik analiz (PCR) sonuçları

Hayvan No	Numune Örneği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	Kan	Pozitif	Negatif
	Swap	Negatif	Negatif
2	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
3	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
4	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
5	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
6	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
7	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif

Tablo 4. 7. Grup II'deki virolojik analiz (PCR) sonuçları

Hayvan No	Numune Örneği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Negatif
2	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Negatif	Pozitif
3	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
4	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
5	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
6	Kan	Negatif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
7	Kan	Negatif	Negatif
	Swap	Pozitif	Pozitif

Tablo 4. 8. Grup III'teki virolojik analiz (PCR) sonuçları

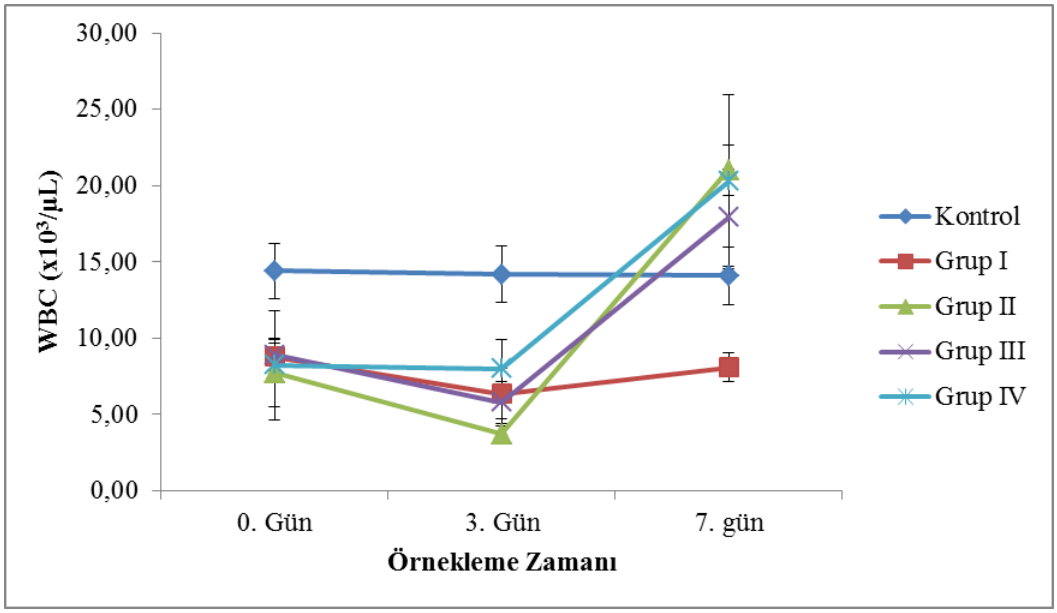
Hayvan No	Numune Örneği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Negatif	Pozitif
2	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Negatif	Negatif
3	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
4	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
5	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
6	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
7	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü

Tablo 4. 9. Grup IV'teki virolojik analiz (PCR) sonuçları

Hayvan No	Numune Örneği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
2	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
3	Kan	Negatif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
4	Kan	Negatif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü
5	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
6	Kan	Pozitif	Pozitif
	Swap	Pozitif	Pozitif
7	Kan	Pozitif	Öldü
	Swap	Pozitif	Öldü

4.2. Hematolojik Bulgular

Gruplardaki ortalama lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit ve bazofil değerleri ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Ayrıca ortalama total lökosit değerleri grafiği Şekil 4.8'de sunulmuştur. Ortalama total lökosit değerleri Kontrol grubunda 14.4±1.9 x10^3 µL olarak belirlendi. Klasik tedavi uygulanan Grup I'deki hayvanlarda tespit edilen düşük lökosit değerlerinin 0., 3. ve 7. günlerde anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edildi. İnterferon tedavisi uygulanan Grup II'de ve oseltamivir tedavisi uygulanan Grup III'te çalışma süresince elde edilen total lökosit değerlerinin günler arası istatistiksel karşılaştırılmasında 3. günde tespit edilen lökopeninin 7. günde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gösterdiği tespit edildi ($P \leq 0.01$). Famsiklovir tedavisi uygulanan Grup IV'te 0. ve 3. günlerde total lökosit seviyeleri benzer seyretti, 7. günde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlendi ($P < 0.05$). Bütün gruplardaki parvoviral enteritisli köpeklerde tedavinin 3. gününde total lökosit değerlerinde sayısal azalmaların olduğu ve bu azalmaların 7. günde arttığı dikkati çekti.



Şekil 4. 8. Gruplardaki ortalama total lökosit değerleri

Tablo 4. 10. Gruplardaki ortalama lökosit verilerinin karşılaştırılması

		Gruplar					
		Kontrol	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	
Parametre	Gün	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	P
WBC	0	$14.4±1.9^{Aa}$	$8.8±0.9^{Aa}$	$7.7±2.2^{Aa}$	$8.9±1.1^{ABa}$	$8.2±3.6^{Aa}$	>0.05
($x10^3$ µL)	3	$14.2±1.9^{Aa}$	$6.3±1.7^{Aa}$	$3.7±0.6^{Aa}$	$5.8±1.4^{Aa}$	$8.0±1.9^{Aa}$	>0.05
	7	$14.1±1.9^{Aab}$	$8.1±1.0^{Aa}$	$21.0±1.7^{Bb}$	$17.9±3.2^{Bab}$	$20.3±5.7^{Bb}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	≤0.01	≤0.01	<0.05	
NEU	0	$8.6±0.9^{Aa}$	$6.7±0.8^{Aa}$	$5.5±2.1^{ABa}$	$6.83±0.9^{Aa}$	$5.4±2.7^{Aa}$	>0.05
($x10^3$ µL)	3	$8.6±0.9^{Aa}$	$4.2±1.3^{Aa}$	$0.9±0.2^{Aa}$	$3.39±1.2^{Aa}$	$5.7±1.6^{ABa}$	>0.05
	7	$8.3±1.0^{Aab}$	$4.7±1.1^{Aa}$	$13.7±1.7^{Bab}$	$9.12±3.3^{Aab}$	$14.8±4.4^{Bb}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	
LYM	0	$4.2±1.0^{Aa}$	$1.5±0.4^{Aa}$	$1.6±0.3^{Aa}$	$1.56±0.2^{Aa}$	$2.12±0.6^{Aa}$	>0.05
($x10^3$ µL)	3	$4.1±1.0^{Aa}$	$1.7±0.4^{Aa}$	$2.7±0.4^{ABa}$	$2.08±0.5^{Aa}$	$1.60±0.3^{Aa}$	>0.05
	7	$4.2±1.0^{Aabc}$	$2.5±0.3^{Aa}$	$6.7±1.4^{Bbc}$	$7.89±1.9^{Bc}$	$3.78±0.9^{Aab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	
EOS	0	$0.69±0.16^{Ab}$	$0.09±0.03^{Aa}$	$0.09±0.02^{Aa}$	$0.13±0.04^{Aa}$	$0.12±0.04^{Aa}$	<0.01
($x10^3$ µL)	3	$0.64±0.16^{Ab}$	$0.09±0.01^{Aa}$	0±0	$0.17±0.08^{Aab}$	$0.20±0.10^{Aab}$	<0.05
	7	$0.75±0.16^{Ac}$	$0.31±0.05^{Aabc}$	$0.19±0.05^{Aab}$	$0.10±0.05^{Aa}$	$0.46±0.24^{Aabc}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MON	0	$0.69±0.07^{Aa}$	$0.42±0.05^{Aa}$	$0.48±0.14^{Aa}$	$0.36±0.09^{Aa}$	$0.59±0.31^{Aa}$	>0.05
($x10^3$ µL)	3	$0.67±0.08^{Aa}$	$0.33±0.08^{Aa}$	$0.11±0.04^{Aa}$	$0.12±0.05^{Aa}$	$0.51±0.12^{Aa}$	>0.05
	7	$0.69±0.08^{Aab}$	$0.41±0.07^{Aab}$	$0.31±0.09^{Aa}$	$0.71±0.27^{Aab}$	$1.18±0.50^{Ab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
BAS	0	$0.17±0.01^{Ab}$	$0.04±0.02^{Aa}$	0±0	$0.02±0.02^{Aa}$	$0.02±0.01^{Aa}$	<0.01
($x10^3$ µL)	3	$0.17±0.01^{Ab}$	$0.03±0.02^{Aa}$	0±0	$0.01±0.01^{Aa}$	$0.01±0.01^{Aa}$	<0.01
	7	$0.17±0.01^{Ab}$	$0.11±0.01^{Aab}$	$0.17±0.05^{b}$	$0.03±0.02^{Aa}$	$0.08±0.04^{Aab}$	<0.01
	P	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	

Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler 0., 3. ve 7. günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

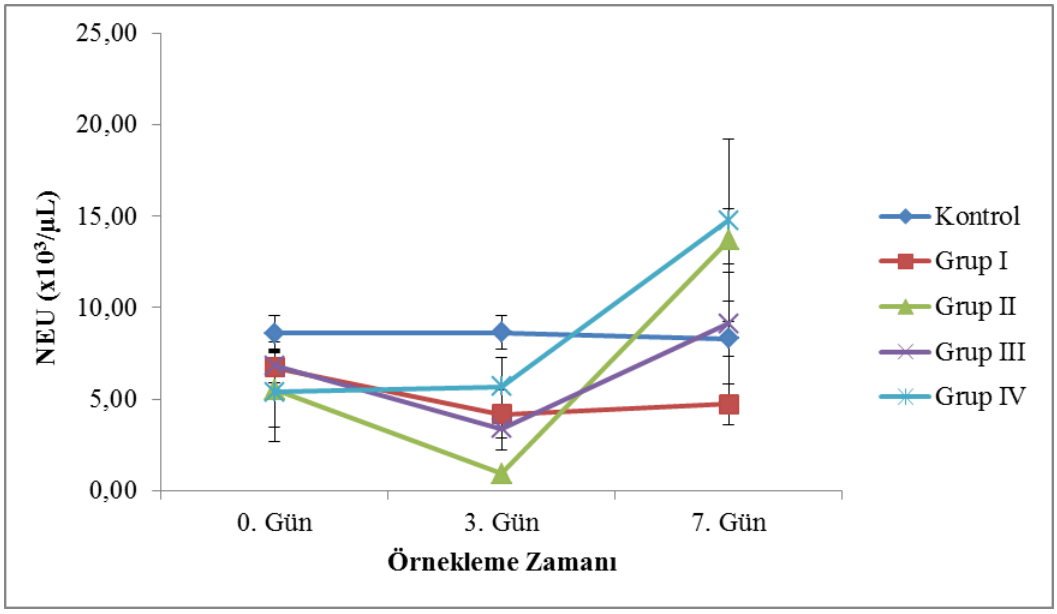
Gruplardaki total lökosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel fark bulunmamasına rağmen 0. günde Grup I, II, III ve IV'deki değerlerin Kontrol grubuna göre düşük olduğu dikkati çekti. 3. günde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. 7. günde total lökosit değerinde Grup II ve Grup IV'ün klasik sağaltım uygulanan Grup I'e göre önemli bir artış sağladığı belirlendi ($P<0.05$). Tedavi grupları incelendiğinde 7. günde ortalama total lökosit değerinin Grup I'de artmadığı, antiviral ilaç kullanılan diğer bütün gruplarda değişik düzeylerde arttığı dikkati çekti.

Parvoviral enteritisli bütün gruplardaki nötrofil değerlerinde 0. ve 3. günlerde Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli olmayan azalmaların olduğu dikkati çekti (Şekil 4.9). Grup I'de günler arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup II'de 3. günde şiddetli bulunan nötropeninin 7. günde istatistiksel olarak önemli oranda yükselme gösterdiği tespit edildi ($P<0.01$). Grup III'te 7. günde nötrofil sayısında hafif artış dikkati çekti. Grup IV'te 7. günde önemli düzeyde artış belirlendi ($P<0.05$).

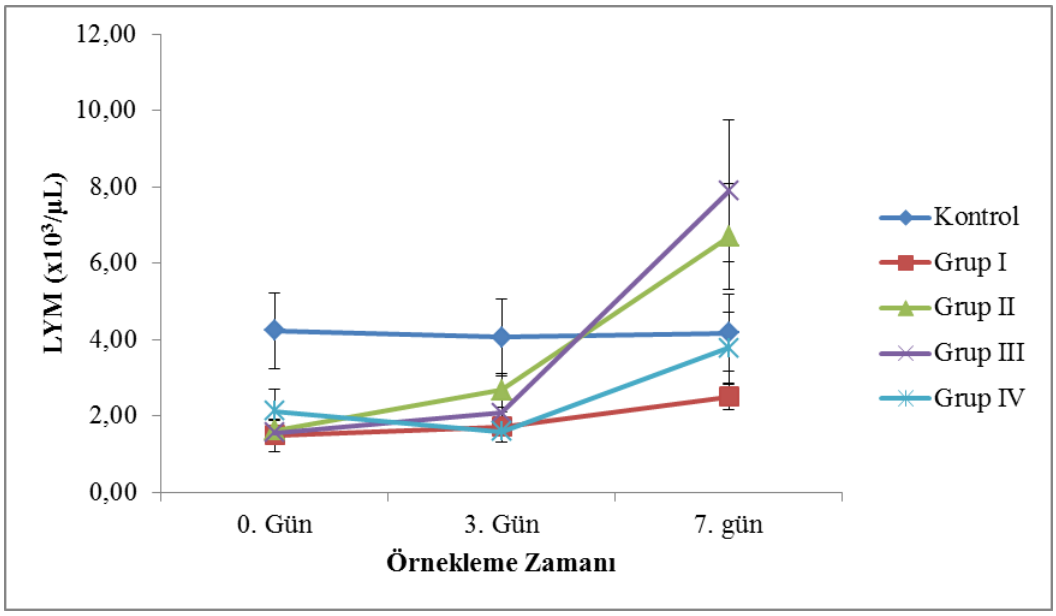
Lenfosit değerleri incelendiğinde Grup I'de tedavi süresince önemli bir farklılık görülmezken, Grup II ve Grup III'te tedavi öncesi düşük olan lenfosit değerinin 7. günde önemli oranda yükseldiği dikkati çekti ($P<0.01$) (Şekil 4.10). Grup IV'te 7. günde görülen lenfosit değerindeki artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmada 0. ve 3. gün nötrofil ve lenfosit değerlerinde istatistiksel fark bulunmadı. Ancak veriler incelendiğinde parvoviral enteritisli bütün gruplardaki bu değerlerin sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük olduğu dikkati çekti. Grup IV'ün 7. gün nötrofil değeri, Grup I'den istatiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.05$). 7. günde Grup II, III ve IV'ün nötrofil değerlerinin, Grup I'e göre yüksek olması dikkati çekti. Lenfosit değerlerinde 7. günde Grup I'in, Grup II'den ($P<0.05$) ve Grup III'ten ($P<0.01$) farklı olduğu ve antiviral ilaç kullanılan gruplara göre

düşük seviyede olduğu, ayrıca Grup III'ün lenfosit değerinin Grup IV'e kıyasla yüksek seviyede olduğu belirlendi (P<0.05).

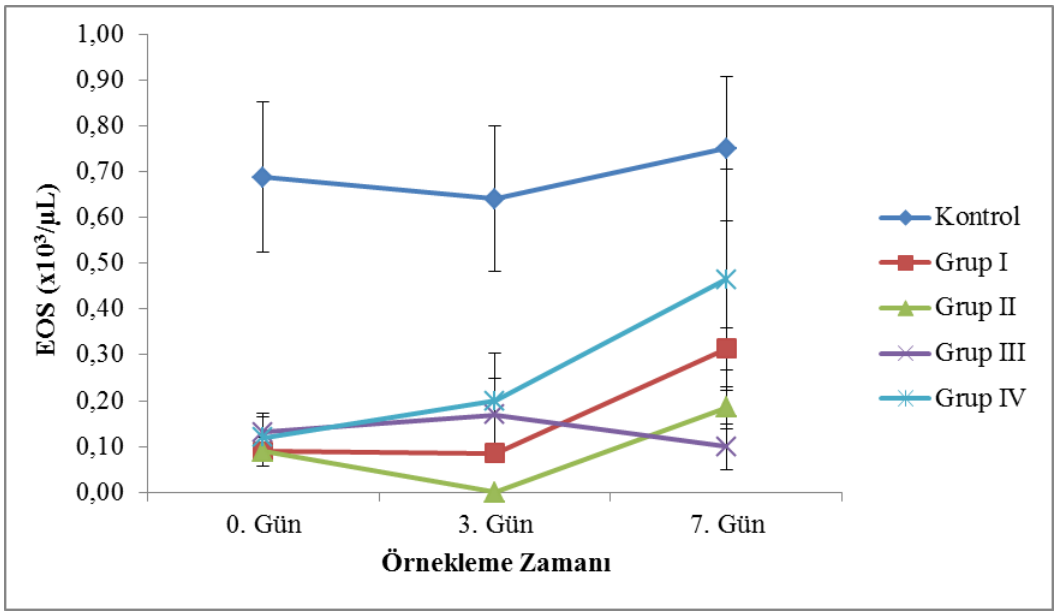


Şekil 4. 9. Gruplardaki ortalama nötrofil değerleri



Şekil 4. 10. Gruplardaki ortalama lenfosit değerleri

Eozinofil değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında 0., 3. ve 7. günlerde istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.11). Grup I, II ve IV'de 7. günde hafif yükselmeler vardı. Gruplar arası karşılaştırmada tedavi uygulanan grupların eozinofil değerlerinin 0. günde Kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğu (P<0.01), 3. günde Grup I'in eozinofil değerinin Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi (P<0.05). 3. günde Grup II'nin eozinofil değeri en düşük bulundu. 7. günde Grup II ve Grup III'ün eozinofil değerlerinin Kontrol grubundan düşük olduğu dikkati çekti (P<0.05).

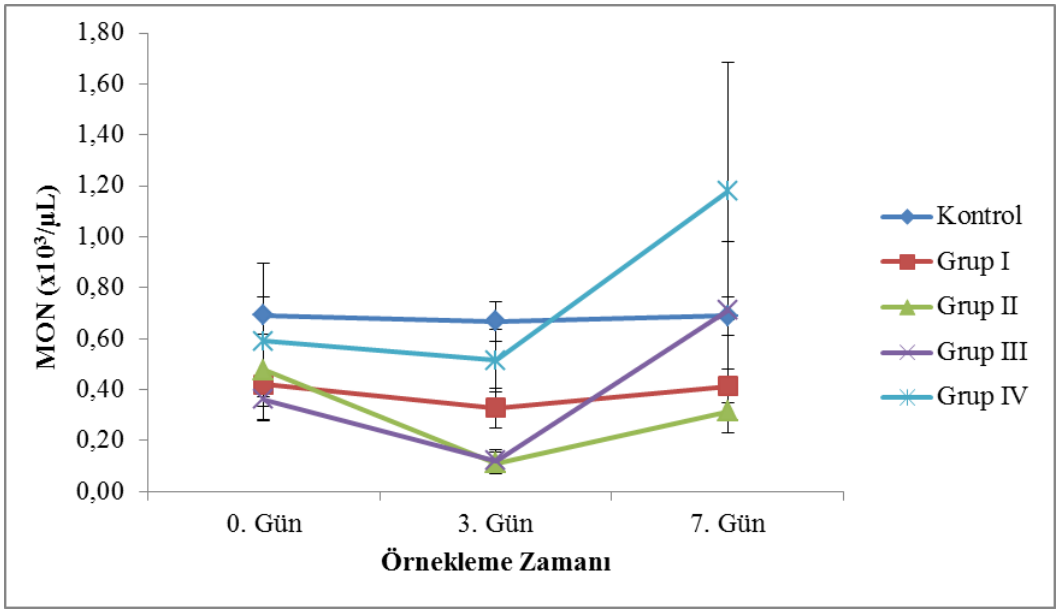


Şekil 4. 11. Gruplardaki ortalama eozinofil değerleri

Monosit değerlerinde tedavi uygulanan gruplarda 0.,3. ve 7. günler arasında istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.12). Ancak tedavi uygulanan gruplarda 7. günde hafif artışların olduğu dikkati çekti. Grup IV'teki artış daha belirgindi.

Monosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında 0. ve 3. günlerde istatistiksel fark bulunmadı. Parvoviral enteritisli köpeklerin 0. ve 3. günlerdeki monosit

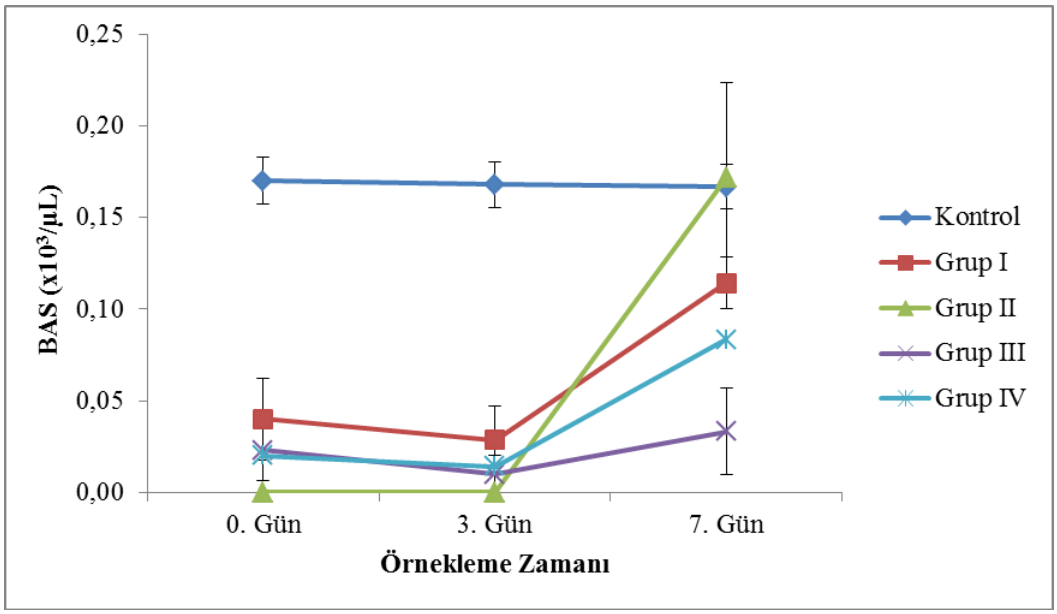
değerleri Kontrol grubuna göre düşük bulundu. 7. günde Grup II'nin monosit değerinin Grup IV'e göre daha düşük seviyede olduğu dikkati çekti (P<0.05).



Şekil 4. 12. Gruplardaki ortalama monosit değerleri

Bazofil değerlerinde Grup I, II ve IV'de 0., 3. ve 7. günlerde istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.13). Grup III'te 7. gün bazofil değerinde, 0. ve 3. güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi (P<0.01).

Gruplar arası karşılaştırmada 0. ve 3. günde tedavi uygulanan parvoviral enteritisli bütün grupların bazofil değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğu dikkati çekti (P<0.01). 7. günde ise Grup III'ün bazofil değerinin, Kontrol grubu ve Grup II'ye göre düşük olduğu tespit edildi (P<0.01).



Şekil 4. 13. Gruplardaki ortalama bazofil değerleri

Gruplardaki ortalama eritrosit değerleri ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Ayrıca ortalama eritrosit değerleri Şekil 4.14'te sunulmuştur. Gruplardaki eritrosit parametrelerinin 0., 3. ve 7. günlerindeki karşılaştırılmasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup I, II, III ve IV'ün 0. günlerindeki eritrosit sayısının Kontrol grubuna yakın olduğu fakat tedavinin ilerleyen zamanlarında sayısal olarak azaldığı dikkati çekti.

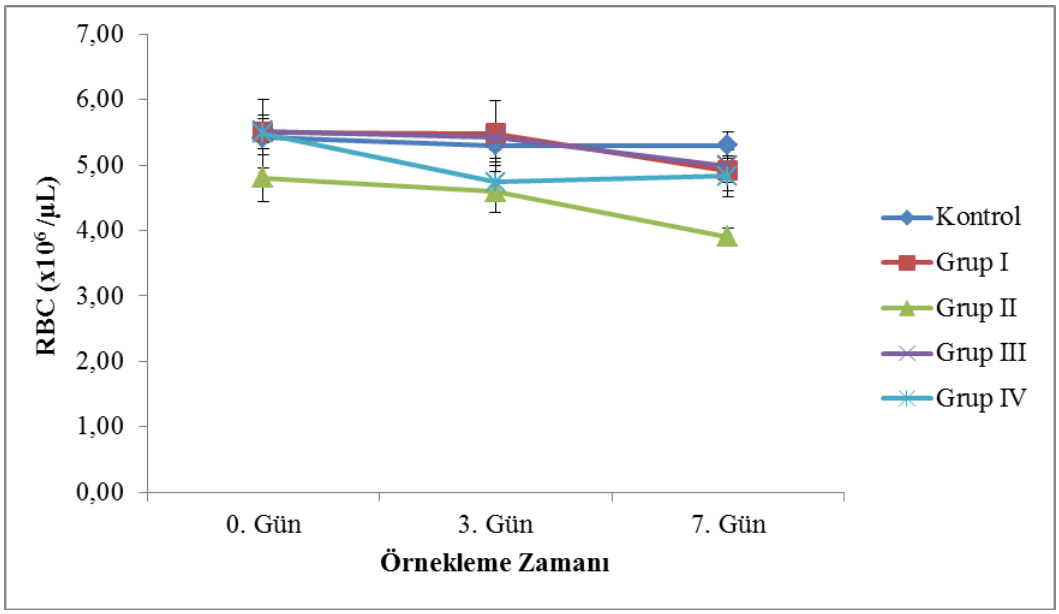
Gruplar arası karşılaştırmada 0., 3. ve 7. günlerde eritrosit değerlerinin farklılık göstermediği belirlendi.

Gruplardaki hemoglobin konsantrasyonları Şekil 4.15'te sunulmuştur. Grup içi karşılaştırmada 0., 3. ve 7. günlerdeki hemoglobin değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Parvoviral enteritisli tüm gruplarda hemoglobin miktarında hafif azalmalar olduğu dikkati çekti. Gruplar arası 0., 3. ve 7. günlerdeki karşılaştırmada hemoglobin değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı.

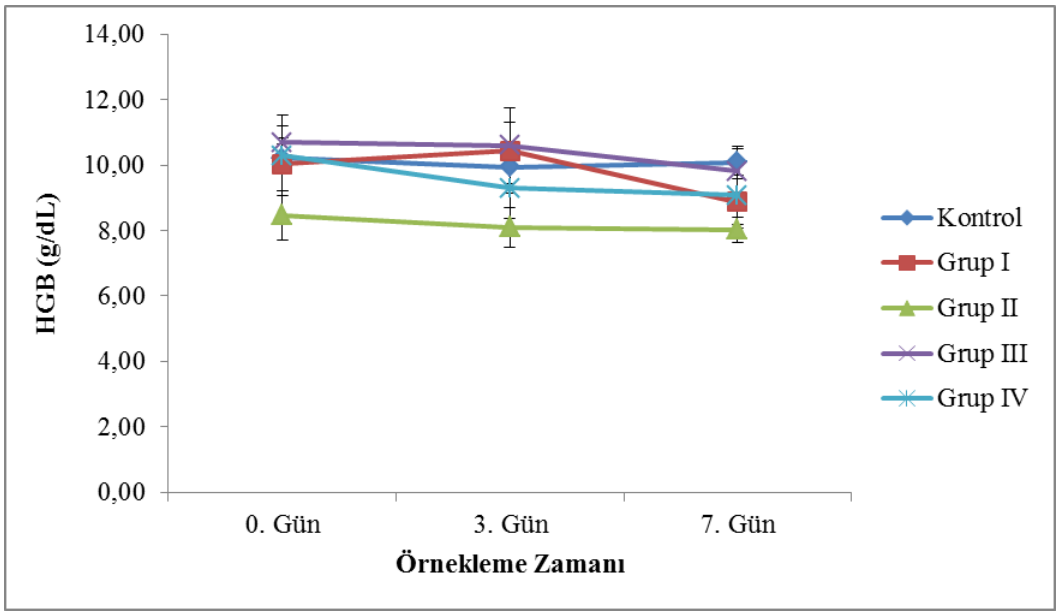
Tablo 4. 11. Gruplardaki ortalama eritrosit verilerinin karşılaştırılması

		Gruplar					
		Kontrol	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	
Parametre	Gün	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	$\overline{X}$ ±SEM	P
RBC	0	$5.42±0.17^{Aa}$	$5.50±0.26^{Aa}$	$4.80±0.35^{Aa}$	$5.52±0.18^{Aa}$	$5.48±0.52^{Aa}$	>0.05
($x10^6$ µL)	3	$5.30±0.20^{Aa}$	$5.49±0.50^{Aa}$	$4.59±0.32^{Aa}$	$5.42±0.19^{Aa}$	$4.74±0.30^{Aa}$	>0.05
	7	$5.30±0.20^{Aa}$	$4.91±0.31^{Aa}$	$3.90±0.14^{Aa}$	$4.99±0.25^{Aa}$	$4.83±0.31^{Aa}$	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
HGB	0	$10.21±0.44^{Aa}$	$10.03±0.80^{Aa}$	$8.47±0.75^{Aa}$	$10.68±0.50^{Aa}$	$10.28±1.23^{Aa}$	>0.05
(g/dL)	3	$9.94±0.51^{Aa}$	$10.43±1.31^{Aa}$	$8.10±0.61^{Aa}$	$10.59±0.70^{Aa}$	$9.30±0.92^{Aa}$	>0.05
	7	$10.08±0.50^{Aa}$	$8.87±0.80^{Aa}$	$8.03±0.38^{Aa}$	$9.80±0.69^{Aa}$	$9.08±0.89^{Aa}$	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
HCT	0	$39.68±1.53^{Aa}$	$35.08±2.86^{Aa}$	$29.78±2.84^{Aa}$	$34.75±1.59^{Aa}$	$35.45±4.32^{Aa}$	>0.05
(%)	3	$38.44±1.96^{Aa}$	$35.13±4.42^{Aa}$	$29.01±2.26^{Aa}$	$34.11±1.64^{Aa}$	$31.53±3.23^{Aa}$	>0.05
	7	$38.70±1.93^{Ab}$	$30.49±3.24^{Aab}$	$25.39±0.94^{Aa}$	$30.50±2.10^{Aab}$	$31.97±3.37^{Aab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCV	0	$73.11±0.73^{Aa}$	$63.26±3.71^{Aa}$	$60.82±2.35^{Aa}$	$62.83±1.80^{Aa}$	$62.67±3.21^{Aa}$	>0.05
(fL)	3	$72.22±1.06^{Aa}$	$62.20±4.15^{Aa}$	$63.40±1.93^{Aa}$	$62.76±1.43^{Aa}$	$65.00±3.67^{Aa}$	>0.05
	7	$72.78±1.00^{Aa}$	$61.00±4.04^{Aa}$	$65.40±1.87^{Aa}$	$60.78±1.66^{Aa}$	$64.60±3.55^{Aa}$	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCH	0	$18.77±0.32^{Aa}$	$18.07±1.02^{Aa}$	$17.30±0.63^{Aa}$	$19.33±0.69^{Aa}$	$18.18±0.90^{Aa}$	>0.05
(pg)	3	$18.68±0.30^{Aa}$	$18.47±1.19^{Aa}$	$17.68±0.53^{Aa}$	$19.32±0.71^{Aa}$	$19.13±1.06^{Aa}$	>0.05
	7	$18.93±0.28^{Aa}$	$17.97±1.09^{Aa}$	$20.93±1.40^{Aa}$	$19.49±0.53^{Aa}$	$18.54±0.79^{Aa}$	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCHC	0	$25.71±0.20^{Aa}$	$28.62±0.35^{Ab}$	$28.52±0.23^{Ab}$	$30.75±0.65^{Ab}$	$29.07±0.32^{Ab}$	<0.05
(g/dL)	3	$25.88±0.23^{Aa}$	$29.79±0.41^{Abc}$	$27.99±0.12^{Aab}$	$30.76±0.85^{Ac}$	$29.53±0.54^{Abc}$	<0.05
	7	$26.06±0.23^{Aa}$	$29.67±0.80^{Abc}$	$31.77±1.26^{Bc}$	$32.08±0.27^{Ac}$	$28.90±0.52^{Ab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	
RDWc	0	$16.87±0.26^{Aa}$	$20.23±1.56^{Aab}$	$23.37±0.65^{Ab}$	$20.72±1.04^{Aab}$	$22.18±2.04^{Aab}$	<0.05
(%)	3	$17.68±0.44^{Aa}$	$20.47±1.64^{Aa}$	$22.48±0.72^{Aa}$	$19.76±1.18^{Aa}$	$19.57±1.25^{Aa}$	>0.05
	7	$17.49±0.51^{Aa}$	$21.21±1.63^{Aa}$	$21.96±0.90^{Aa}$	$20.23±1.21^{Aa}$	$19.58±1.46^{Aa}$	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler 0., 3. ve 7. günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.



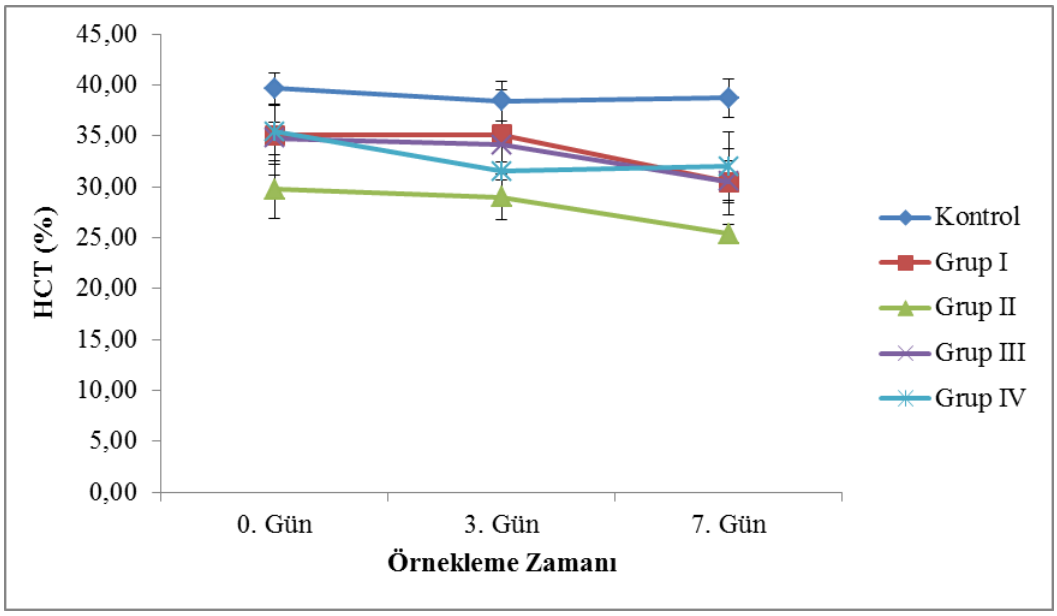
Şekil 4. 14. Gruplardaki ortalama eritrosit değerleri



Şekil 4. 15. Gruplardaki ortalama hemoglobin değerleri

Hematokrit yüzdesi ile ilgili grafik Şekil 4.16'da sunulmuştur. Grup I, II, III ve IV'ün 0., 3. ve 7. günleri karşılaştırıldığında hematokrit değerlerinde istatistiksel fark bulunmadı. Ancak eritrosit verilerindeki azalmayla birlikte hemoglobin ve hematokrit değerlerinde de tedavinin ilerleyen zamanlarında azalma olması dikkati çekti.

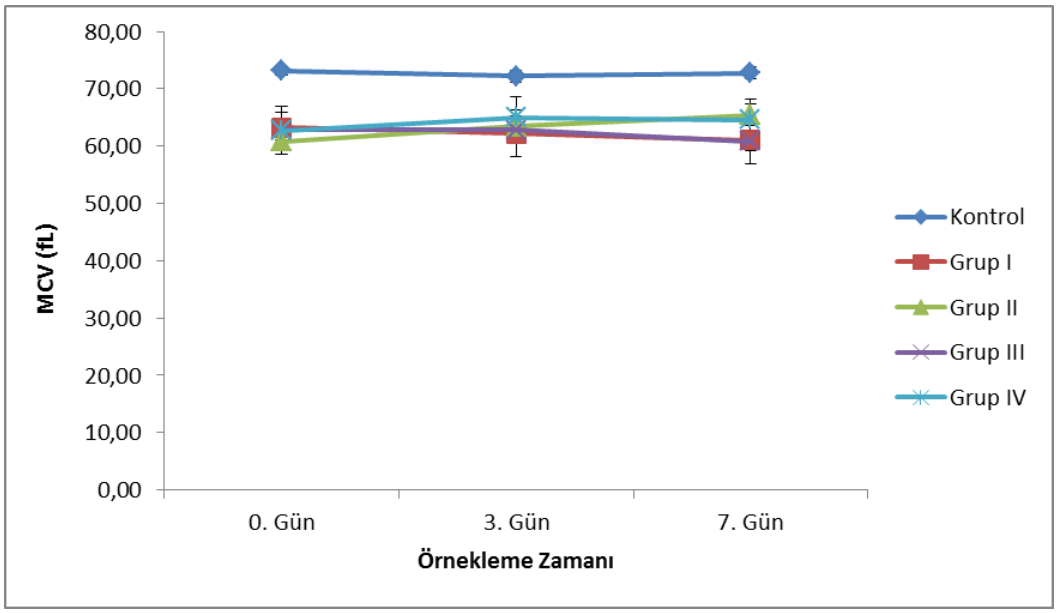
Gruplar arası hematokrit konsantrasyonları incelendiğinde 0. ve 3. günlerde istatistiksel fark bulunmadı. 7. günde Grup II'nin Grup I'den istatistiksel olarak düşük olduğu dikkati çekti (P<0.05).



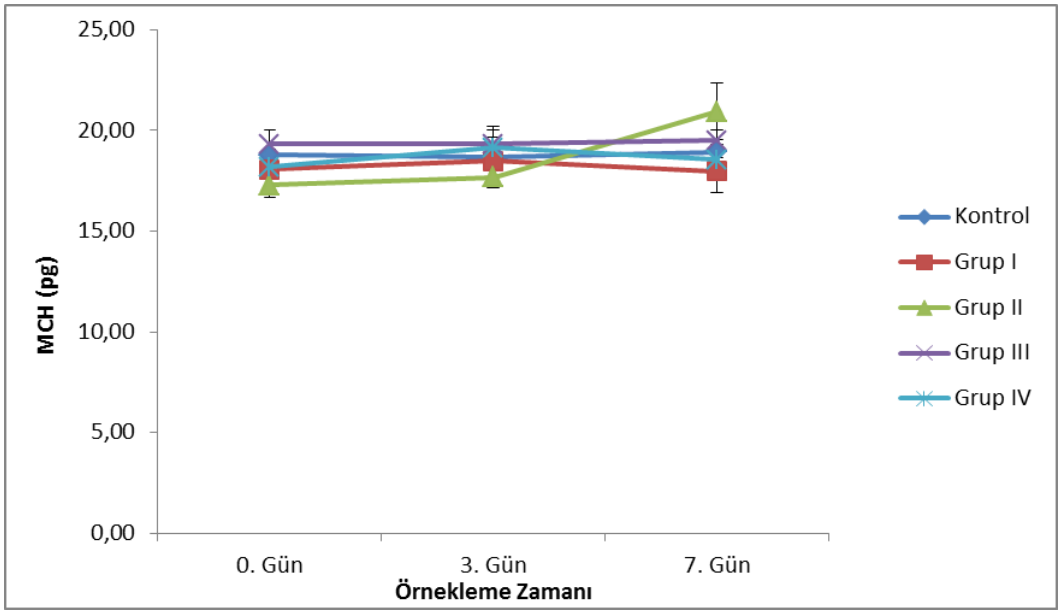
Şekil 4. 16. Gruplardaki ortalama hematokrit değerleri

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH) değerlerinin ortalamaları ile ilgili grafikler Şekil 4.17 ve 4.18'de sunulmuştur. Grupların 0., 3. ve 7. günleri karşılaştırıldığında MCV ve MCH değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunmadı. Grup I, II, III ve IV'ün MCV ve MCH değerlerinin Kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu dikkati çekti.

Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin miktarı değerlerinin gruplar arası 0., 3. ve 7. günlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak farklılığın bulunmadığı belirlendi.



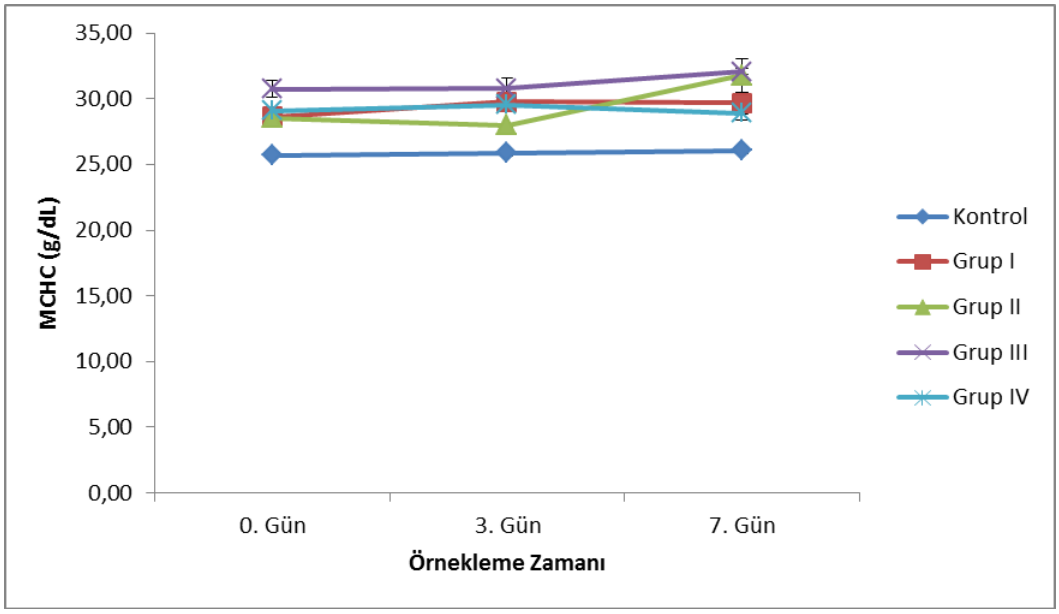
Şekil 4. 17. Gruplardaki ortalama eritrosit hacmi değerleri



Şekil 4. 18. Gruplardaki ortalama eritrosit hemoglobin miktarı değerleri

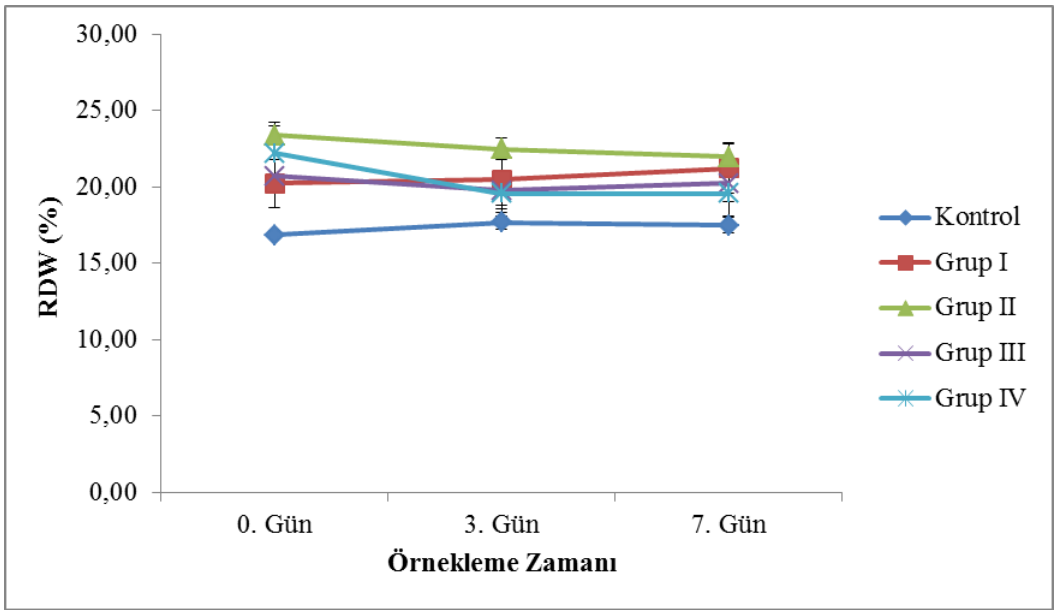
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin ortalamaları ile ilgili grafik Şekil 4.19'da gösterilmiştir. Grup I, III ve IV'ün MCHC değerlerinin 0., 3. ve 7. günleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup II'de 7. gündeki MCHC değeri 0. ve 3. güne göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.01$).

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değeri gruplar arası karşılaştırıldığında Grup I, II, III ve IV'ün 0. gün değerlerinin Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi (P<0.05). 3. günde Grup I, Grup III ve Grup IV'ün MCHC değeri Kontrol grubundan yüksek bulundu (P<0.05). Ayrıca 3. gün MCHC değerinin Grup II'de Grup III'e kıyasla düşük olduğu belirlendi (P<0.05). Tedavi sonrasında Grup I (P<0.01), Grup II (P<0.01), Grup III (P<0.01) ve Grup IV'ün (P<0.05) MCHC değerlerinin Kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi.



Şekil 4. 19. Gruplardaki ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değerleri

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinin ortalamalarının grup içi karşılaştırmasında istatistiksel fark bulunmadı. Gruplar arası karşılaştırmada ise Grup II'nin 0. gün RDW değerinin Kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi (P<0.05) (Şekil 4.20).



Şekil 4. 20. Gruplardaki ortalama eritrosit dağılım genişliği değerleri

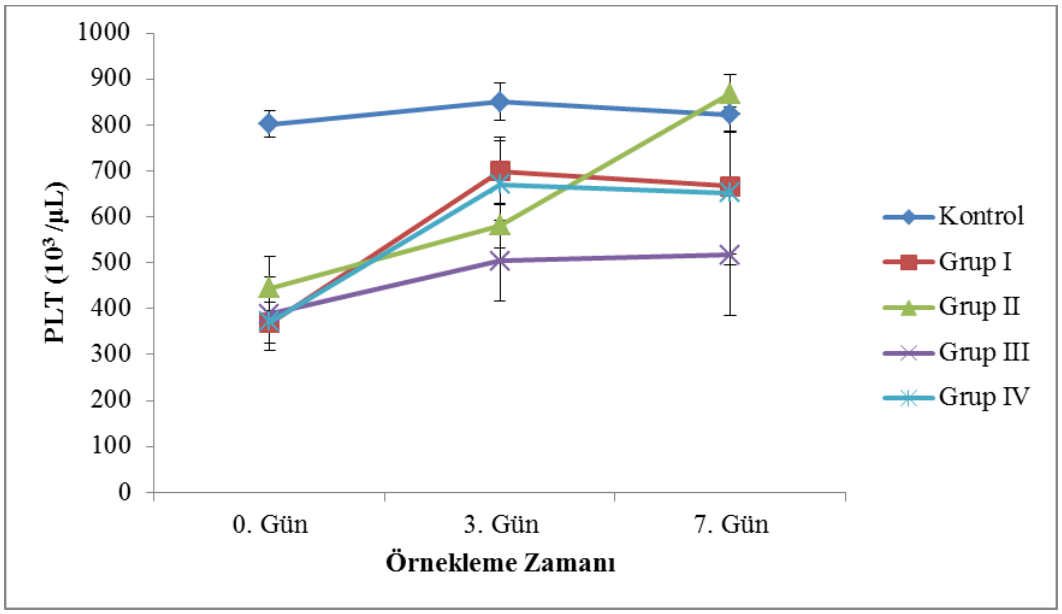
Gruplardaki trombosit (PLT) (Şekil 4.21), plateletkrit (PCT) (Şekil 4.22), ortalama trombosit hacmi (MPV) (Şekil 4.23) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) (Şekil 4.24) ortalamaları ile ilgili parametreler Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Grup içi karşılaştırmada Grup I, III ve IV'ün PLT değerlerinde 0., 3. ve 7. günlerde istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi. Grup II'de PLT değerinin 7. günde tedavi öncesine göre önemli derecede yükseldiği belirlendi ($P<0.01$).

Gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesinde Grup I, II, III ve IV'ün PLT değerleri Kontrol grubundan düşük bulundu ($P<0.05$). 3. ve 7. günde Grup III'ün PLT değerinin Kontrol grubundan düşük olduğu belirlendi ($P<0.05$). 7. günde Grup II'nin PLT değeri Grup III'ten istatistiksel olarak yüksek bulundu ($P<0.05$).

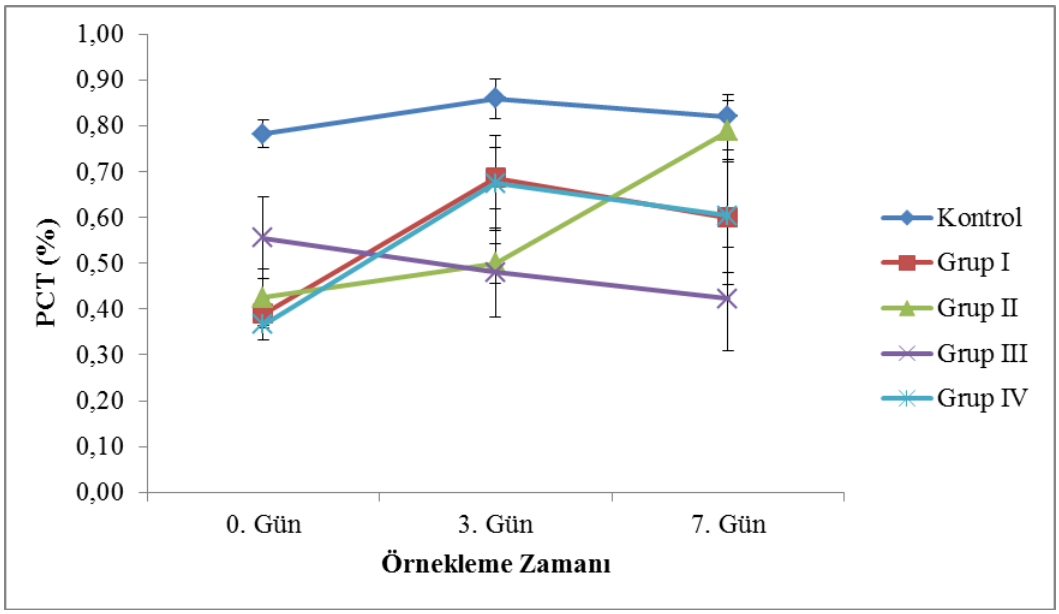
Tablo 4. 12. Gruplardaki ortalama trombosit verilerinin karşılaştırılması

		Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X}$±SEM	Grup I $\bar{X}$±SEM	Grup II $\bar{X}$±SEM	Grup III $\bar{X}$±SEM	Grup IV $\bar{X}$±SEM	P
PLT	0	$801±29^{Ab}$	$369±45^{Aa}$	$445±67^{Aa}$	$389±79^{Aa}$	$372 ±23^{Aa}$	<0.05
($x10^3$ µL)	3	$851±41^{Ab}$	$699±74^{Aab}$	$581 ±49^{ABab}$	$504±88^{Aa}$	$671±94^{Aab}$	<0.05
	7	$823±40^{Ab}$	$667±172^{Aab}$	$868±41^{Bb}$	$517±133^{Aa}$	$652±134^{Aab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	
PCT	0	$0.78±0.03^{Ab}$	$0.39±0.03^{Aa}$	$0.43±0.06^{Aab}$	$0.56±0.09^{Aab}$	$0.37±0.03^{Aa}$	<0.05
(%)	3	$0.86±0.04^{Ab}$	$0.69±0.07^{Aab}$	$0.50±0.04^{ABa}$	$0.48±0.10^{Aa}$	$0.68±0.10^{Aab}$	<0.05
	7	$0.82±0.05^{Ab}$	$0.60±0.15^{Aab}$	$0.79±0.07^{Bb}$	$0.42±0.11^{Aa}$	$0.60±0.12^{Aab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	≤0.01	>0.05	>0.05	
MPV	0	$9.78±0.30^{Aa}$	$10.16±0.56^{Aa}$	$10.08±0.16^{Aa}$	$10.62±0.38^{Ba}$	$10.03±0.28^{Aa}$	>0.05
(fl)	3	$10.11±0.25^{Aa}$	$9.70±0.33^{Aa}$	$8.59±0.06^{Aa}$	$9.18±0.53^{ABa}$	$10.08±0.10^{Aa}$	>0.05
	7	$9.96±0.31^{Ab}$	$9.13±0.37^{Aab}$	$9.04±0.55^{Aab}$	$8.09±0.12^{Aa}$	$9.52±0.27^{Aab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	
PDWc	0	$38.12±0.56^{Aa}$	$39.22±1.17^{Aa}$	$39.33±0.41^{Aa}$	$39.03±0.69^{Ba}$	$39.72±0.60^{Aa}$	>0.05
(%)	3	$39.08±0.37^{Ab}$	$37.77±1.26^{Ab}$	$36.77±0.20^{Aab}$	$28.96±3.28^{ABa}$	$39.08±0.55^{Ab}$	<0.01
	7	$38.72±0.62^{Ab}$	$38.29±1.09^{Ab}$	$37.20±1.24^{Ab}$	$23.91±2.87^{Aa}$	$38.66±0.62^{Ab}$	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	

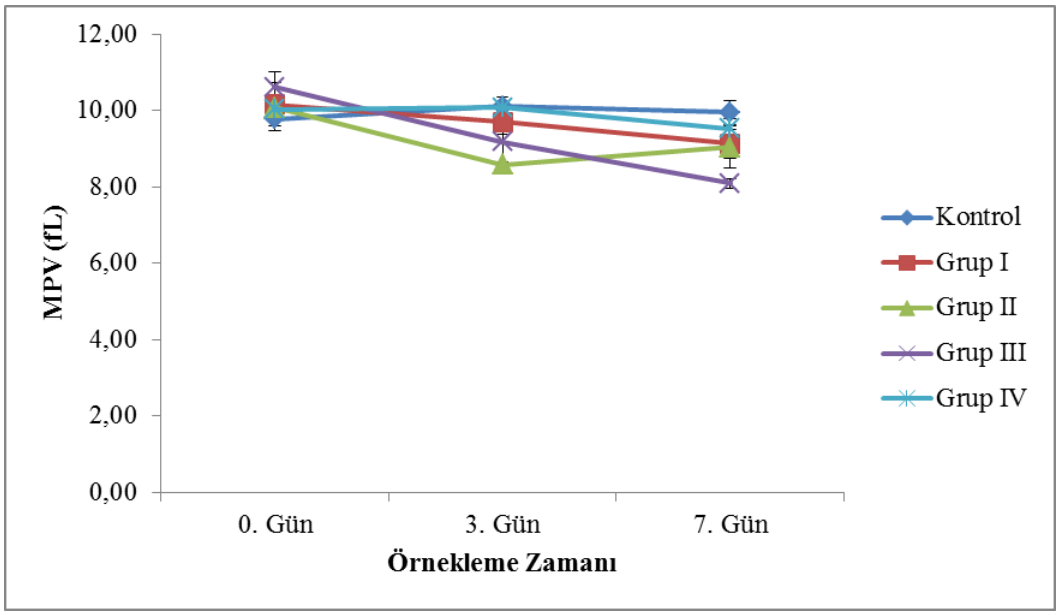
Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler 0., 3. ve 7. günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.



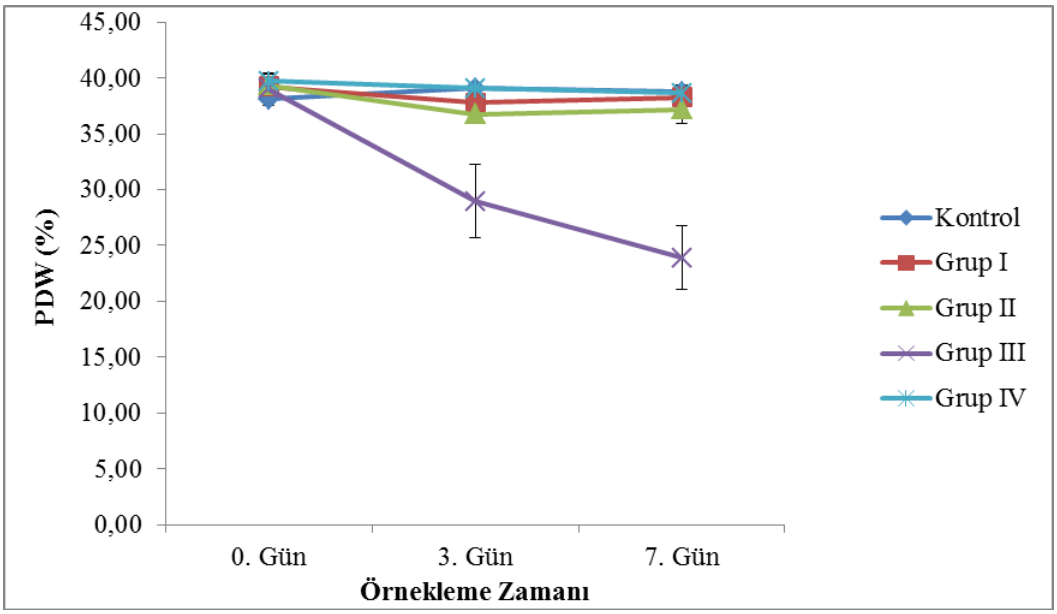
Şekil 4. 21. Gruplardaki ortalama trombosit değerleri



Şekil 4. 22. Gruplardaki ortalama plateletkrit değerleri



Şekil 4. 23. Gruplardaki ortalama trombosit hacmi değerleri



Şekil 4. 24. Gruplardaki ortalama trombosit dağılım genişliği değerleri

4.3. Biyokimyasal Bulgular

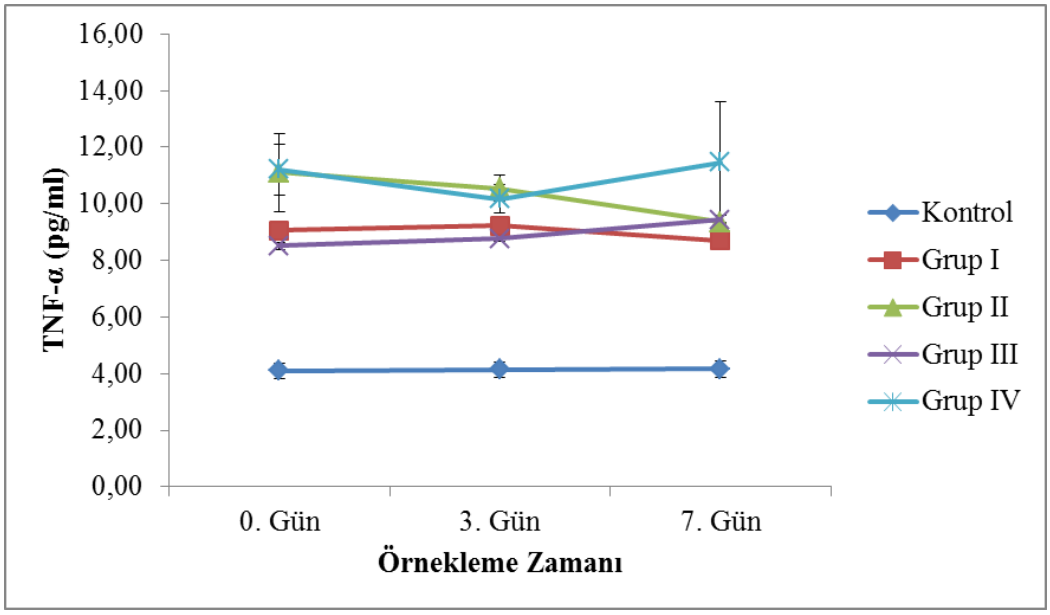
Gruplardaki ortalama sitokin değerleri Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Grup içi karşılaştırmada 0., 3. ve 7. günde serum tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ancak parvoviral enteritisli bütün tedavi gruplarındaki ortalama TNF-α değerlerinin Kontrol grubundan yüksek olduğu dikkati çekti (Şekil 4.25).

Gruplar arası karşılaştırmada Grup I, II, III ve IV'de 0.,3. ve 7. günlerde TNF-α değeri Kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.01$). Ayrıca Grup IV'ün TNF-α değerinin Grup I'e göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$).

Tablo 4. 13. Gruplardaki ortalama sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

		Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\overline{X}$±SEM	Grup I $\overline{X}$±SEM	Grup II $\overline{X}$±SEM	Grup III $\overline{X}$±SEM	Grup IV $\overline{X}$±SEM	P
TNF-α (pg/mL)	0	$4.10±0.28^{Aa}$	$9.06±0.28^{Abc}$	$11.10±1.38^{Ac}$	$8.51±0.12^{Ab}$	$11.21±0.88^{Ac}$	<0.05
	3	$4.15±0.28^{Aa}$	$9.23±0.26^{Ab}$	$10.55±0.45^{Ab}$	$8.77±0.11^{Ab}$	$10.18±0.49^{Ab}$	<0.01
	7	$4.16±0.28^{Aa}$	$8.70±0.22^{Ab}$	$9.34±0.24^{Abc}$	$9.44±0.16^{Abc}$	$11.47±2.11^{Ac}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
IL-1β (pg/mL)	0	$2.56±0.30^{Aa}$	$6.12±0.21^{Aab}$	$7.76±2.02^{Bb}$	$5.59±0.39^{Aab}$	$8.19±0.77^{Ab}$	<0.05
	3	$2.52±0.29^{Aa}$	$9.74±3.25^{Ac}$	$7.22±1.92^{Bbc}$	$5.46±0.47^{Aab}$	$7.34±1.17^{Abc}$	<0.05
	7	$2.54±0.29^{Aa}$	$7.32±1.52^{Ab}$	$3.20±0.29^{Aa}$	$5.34±0.38^{Aab}$	$7.92±0.97^{Ab}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	
IFN-α (pg/mL)	0	$18.94±0.21^{Aa}$	$37.22±0.27^{Ab}$	$37.57±0.37^{Abc}$	$39.7±1.03^{ABbc}$	$45.6±2.97^{Bc}$	<0.01
	3	$19.15±0.21^{Aa}$	$39.63±1.55^{Abc}$	$37.17±0.17^{Ab}$	$41.61±2.00^{Bc}$	$38.4±0.62^{Abc}$	<0.05
	7	$19.23±0.21^{Aa}$	$38.30±0.88^{Ab}$	$37.31±0.18^{Ab}$	$37.19±0.28^{Ab}$	$39.0±0.75^{Ab}$	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	
IFN-γ (ng/mL)	0	$0.05±0.01^{Aa}$	$0.10±0.02^{Aab}$	$0.08±0.02^{Aab}$	$0.07±0.01^{Aab}$	$0.15±0.02^{Bb}$	≤0.01
	3	$0.05±0.01^{Aa}$	$0.11±0.01^{Aa}$	$0.09±0.01^{Aa}$	$0.08±0.01^{Aa}$	$0.09±0.01^{ABa}$	>0.05
	7	$0.05±0.01^{Aa}$	$0.08±0.01^{Aa}$	$0.09±0.00^{Aab}$	$0.18±0.06^{Bb}$	$0.08±0.03^{Aa}$	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	

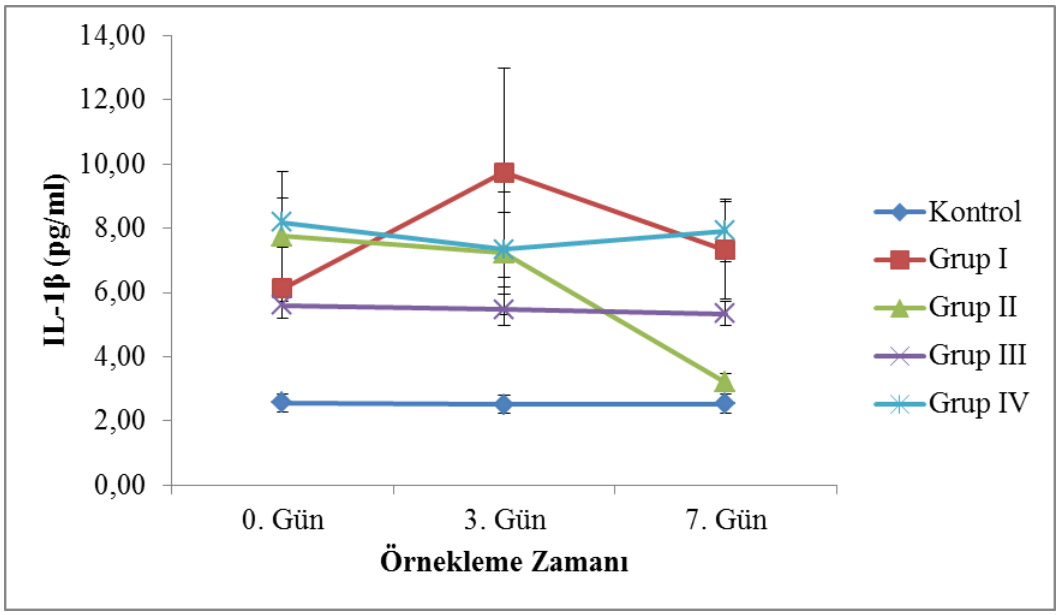
Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler 0., 3. ve 7. günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.



Şekil 4. 25. Gruplardaki ortalama TNF-α değerleri

Serum interlökin-1 beta (IL-1β) seviyesinin grup içi karşılaştırması yapıldığında Grup I, III ve IV'de 0., 3. ve 7. günler arasında istatistiksel fark bulunmadı. Ancak Grup II'nin tedavi sonrası IL-1β seviyesinin 0. ve 3. güne göre azaldığı belirlendi (P<0.05) (Şekil 4.26).

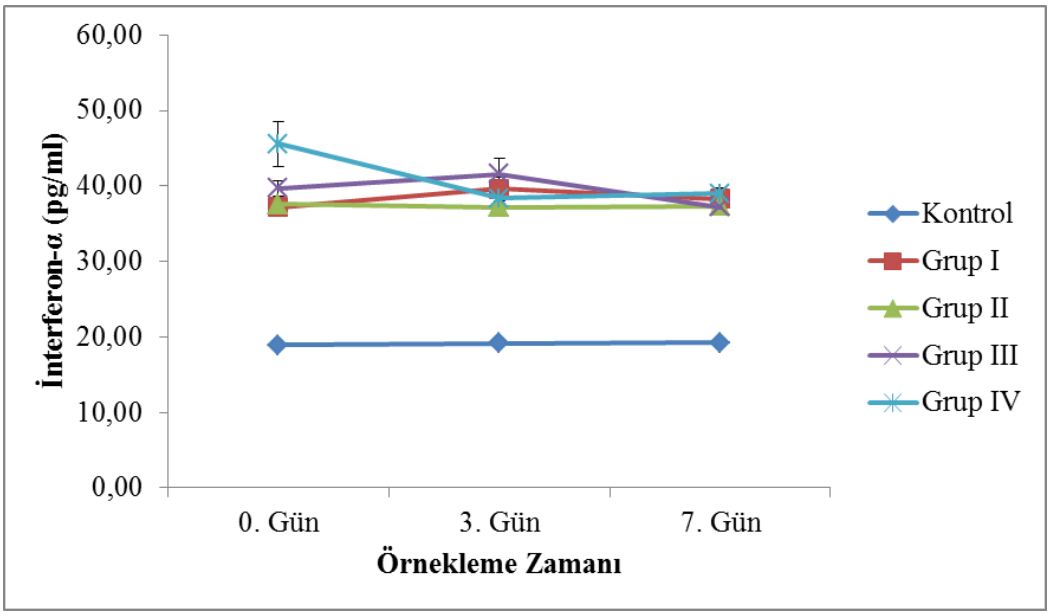
Gruplar arası karşılaştırmada Grup I, III ve IV'de 0.,3. ve 7. günlerde IL-1β değerinin Kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği tespit edildi. Grup II'de 0. ve 3. günlerde yüksek olan IL-1β değerinin tedavi sonrasında düşerek Kontrol değerlerine yaklaştığı anlaşıldı (P<0.05). 7. günde Grup II'nin IL-1β değeri Grup IV'ten düşük bulundu (P<0.05).



Şekil 4. 26. Gruplardaki ortalama IL-1β değerleri

Grup içi karşılaştırmada, Grup I ve Grup II'deki interferon alfa (IFN-α) değerlerinin 0., 3. ve 7. günler arasında önemli bir değişiklik göstermediği tespit edildi (Şekil 4.27). Grup III'ün IFN-α değerinin tedavi sonrasında 3. güne kıyasla azaldığı tespit edildi (P<0.05). Grup IV'ün IFN-α değerinin ise 3. ve 7. günde tedavi öncesine kıyasla azaldığı tespit edildi (P<0.05).

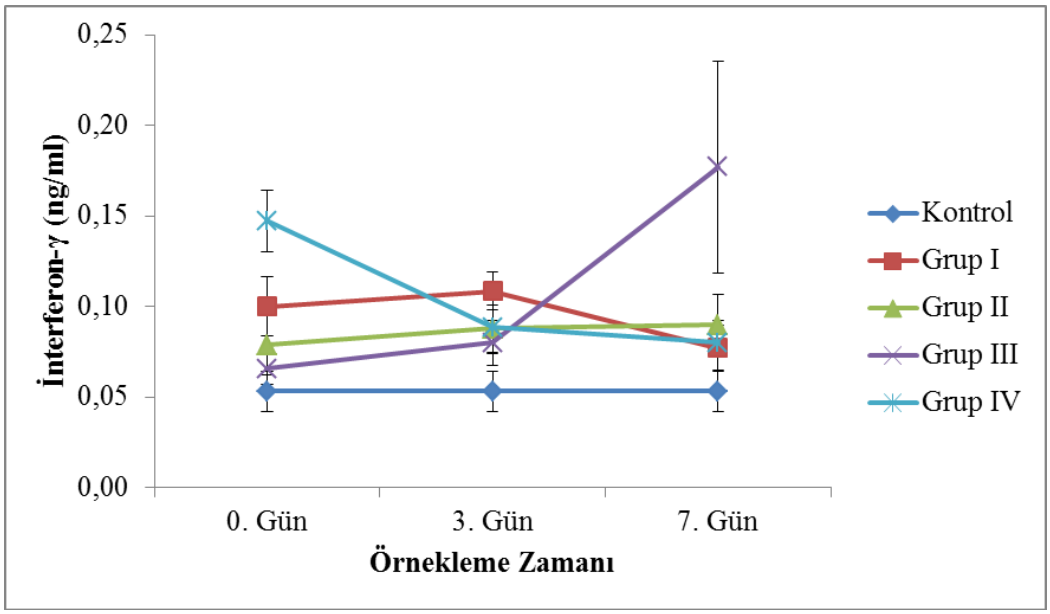
Gruplar arası karşılaştırmada bütün çalışma gruplarının IFN-α değerinin Kontrol grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen, 7. günde gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmedi.



Şekil 4. 27. Gruplardaki ortalama IFN-α değerleri

İnterferon-gama ortalamalarının grup içi karşılaştırılmasında Grup I ve Grup II'nin 0., 3. ve 7. gün verileri arasında istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.28). Grup III'te IFN-γ değerinin 7. günde yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Grup IV'te ise 7. günde IFN-γ değerinde azalma tespit edildi ($P<0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmada tedavinin 7. gününde Grup III'ün IFN-γ değerinin Kontrol grubu, Grup I ve Grup IV'e göre yüksek olması istatiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).



Şekil 4. 28. Gruplardaki ortalama IFN-γ değerleri

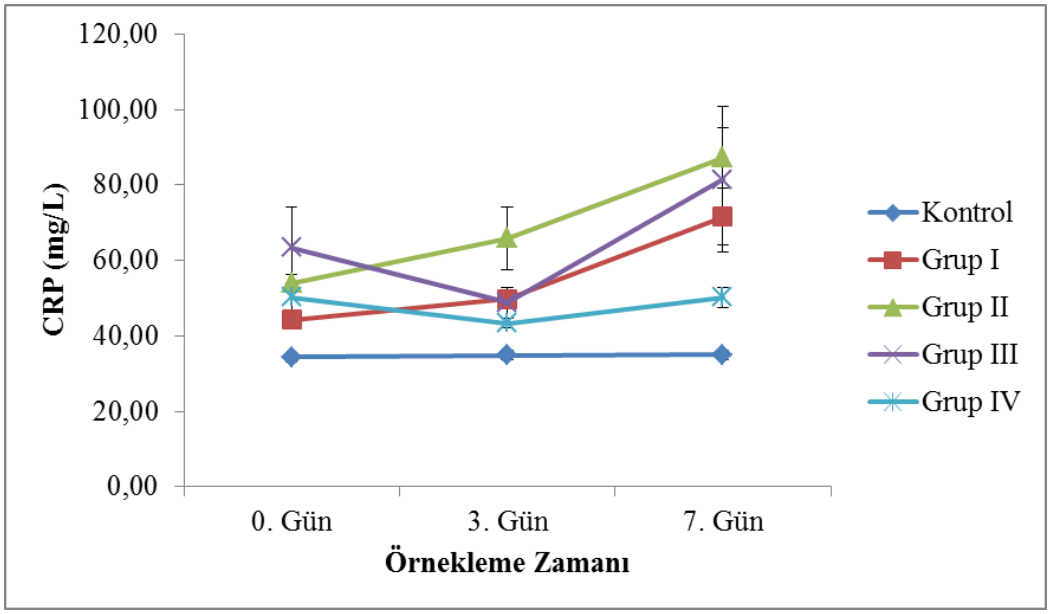
Gruplardaki ortalama akut faz protein konsantrasyonları Tablo 4.14'te gösterilmiştir. C reaktif protein (CRP) değerleri incelendiğinde Grup IV'ün 0., 3. ve 7. günleri arasında grup içi karşılaştırmada istatistiksel fark bulunmadı (Şekil 4.29). Grup I, II ve III'de CRP değerlerinde tedavi süresince farklı düzeylerde yükselmeler görüldü ($P<0.05$). En yüksek CRP değerinin Grup II'de olması dikkati çekti. Grup IV'te ise CRP düzeyi değişmediği belirlendi.

Gruplar arası karşılaştırmada Grup II'nin CRP değerinin 3. ve 7. günde Kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Tedavi sonrasında Grup I ($P<0.05$), Grup II ($P<0.01$) ve III'ün ($P<0.01$) Kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi. Grup IV'ün CRP değerinin ise Grup II ve III'den düşük seviyede olduğu dikkati çekti ($P<0.05$).

Tablo 4. 14. Gruplardaki ortalama akut faz protein konsantrasyonlarının karşılaştırılması

		Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\overline{X}$±SEM	Grup I $\overline{X}$±SEM	Grup II $\overline{X}$±SEM	Grup III $\overline{X}$±SEM	Grup IV $\overline{X}$±SEM	P
CRP	0	34.4±1.26^{Aa}	44.3±2.00^{Aab}	53.9±2.44^{Aab}	63.3±10.81^{ABb}	50.3±3.76^{Aab}	<0.05
(mg/L)	3	34.8±1.27^{Aa}	49.8±1.76^{ABab}	65.8±8.21^{Ab}	48.7±4.05^{Aab}	43.4±1.15^{Aab}	<0.05
	7	34.9±1.28^{Aa}	71.6±7.54^{Bbc}	87.2±8.12^{Bc}	81.4±19.25^{Bc}	50.2±2.70^{Aab}	<0.05
	P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	
Haptoglobin	0	19.9±0.47^{Aa}	30.7±3.14^{Ab}	37.0±0.21^{Ac}	35.2±0.41^{Ac}	35.6±0.37^{Ac}	<0.05
(ng/mL)	3	20.1±0.47^{Aa}	35.8±0.47^{Bb}	37.0±0.18^{Ab}	37.1±0.93^{Ab}	35.6±0.62^{Ab}	<0.01
	7	19.8±0.46^{Aa}	36.0±0.47^{Bc}	36.8±0.57^{Ac}	36.8±0.60^{Ac}	31.9±1.26^{Ab}	<0.05
	P	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

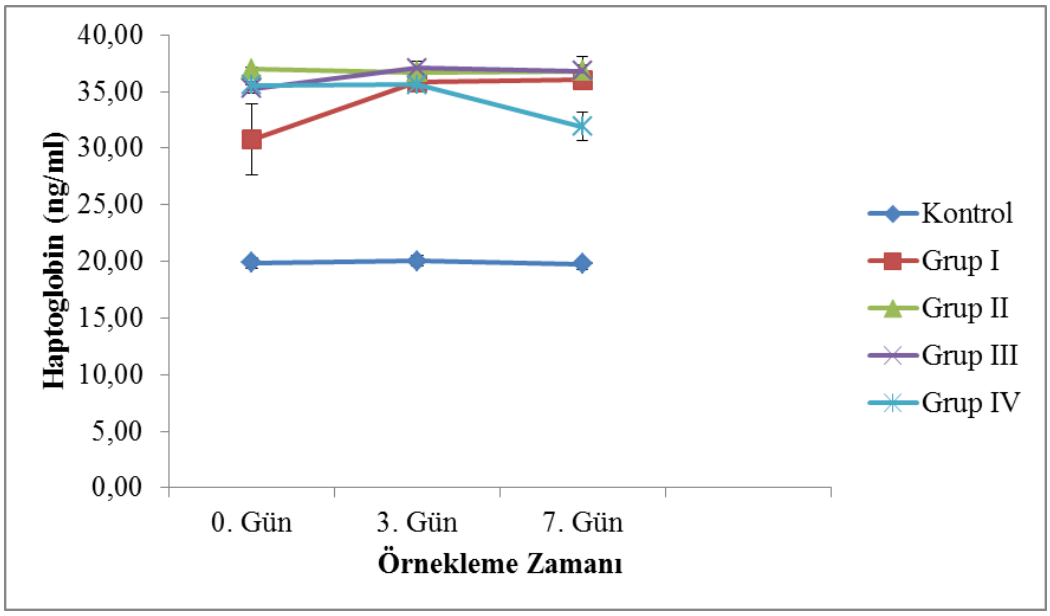
Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler 0., 3. ve 7. günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.



Şekil 4. 29. Gruplardaki ortalama CRP değerleri

Grup içi karşılaştırmada Grup I'in haptoglobin değerinin 3. ve 7. günlerde tedavi öncesine göre yükseldiği gözlemlendi (P<0.05). Grup II, III ve IV'ün haptoglobin değerlerinin tedavi süresince değişmediği tespit edildi (Şekil 4.30).

Gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesinde Grup I, II, III ve IV haptoglobin değerlerinin Kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi (P<0.01). Grup I'in haptoglobin değeri tedavi öncesinde Grup II (P<0.01), Grup III (P<0.05) ve Grup IV'ten (P<0.05) düşük bulundu. 7. günde ise Grup IV'ün haptoglobin değerinin Grup I, II ve III'den düşük seviyede olduğu belirlendi (P<0.05).



Şekil 4. 30. Gruplardaki ortalama haptoglobin değerleri

5. TARTIŞMA

Parvoviral enteritis; şiddetli dehidrasyon, kusma ve ishal ile seyreden, özellikle genç köpeklerde morbiditesi ve mortalitesi çok yüksek olan, dünya çapında yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur. Parvoviral enteritisin tedavisinde semptomatik sağaltımın yetersiz kalabilmesi, spesifik bir sağaltım uygulanması gerekliliğinin önemini artırmaktadır. Parvoviral enteritisin tedavisine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar arasında total parenteral besleme solüsyonu[8], erken enteral beslenme[9], rekombinant bakterisidal permeabilite artırıcı protein[10], rekombinant insan granülosit stimüle edici faktör[11], asiklovir[12], equine anti endotoksin[13] ve klinoptilolit[14] etkinlikleri araştırılmıştır. Parvoviral enteritisin sağaltımında antiviral ilaçların etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmektedir.[15, 16, 18] Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde, klasik tedaviye ilave olarak verilen feline interferon omega, oseltamivir ve famsiklovirin tedavi etkinlikleri araştırıldı. Kullanılan klasik tedavi protokolü kaynaklarda belirtilen bilgilere göre oluşturuldu.[48, 62] Kusma ve ishal semptomu gösteren ve virolojik olarak CPV'nin kesin tanısı konulan köpekler çalışmaya dahil edildi. CPV'li köpeklerde klasik tedavi grubu ile bu tedaviye ilave olarak verilen antivirallerin kullanıldığı gruplarda klinik bulgular, hayatta kalma oranları, hematolojik parametreler, sitokin seviyeleri ve akut faz proteinleri yönünden karşılaştırmalar yapıldığında interferon başta olmak üzere antiviral kullanımının parvoviral enteritisin tedavisinde olumlu katkılar sağladığı tespit edildi.

Parvoviral enteritisin tanısında klinik belirtiler ve anamnez bilgileri hastalığı tanımada yardımcı olmasına rağmen, hastalığın kesin tanısı dışkıda virüs ve antijenlerin belirlenmesi, seroloji, nekropsi ve histopatolojik incelemeler ile yapılmaktadır.[2, 5] Parvoviral enteritis enfeksiyonuna yakalanan köpeklerde virüs yaklaşık 3 ile 12 gün boyunca saçılır ve saçılımın pik yaptığı enfeksiyondan sonraki 4-7 gün içinde kolayca

saptanabilir. Modifiye canlı CPV aşısıyla aşılamadan sonraki 4-10 gün boyunca, aşı virüsünün fekal saçılımına bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir. Dışkıda serum nötrolizan antikorların antijenle bağlanması ya da enfeksiyondan sonraki 10-12 günde fekal viral saçılımın durması nedeniyle, yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir.[2, 65] Dışkıda antijenin varlığını kalitatif olarak belirleme prensibiyle çalışan immünokromatografi testi; basit ve hızlı bir test yöntemi olup, klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Testin prensibine göre, kit üzerinde viral antijen miktarının fazla olması durumunda, oldukça belirgin gözlenen bant oluşmaktadır. Bantın viral antijen miktarına bağlı olarak belirginlik oluşturması, özellikle düşük miktardaki virüs varlığında, yorumlayıcı tarafından subjektif olarak değerlendirilmektedir.[26] Decaro ve ark.[138] köpeklerde parvoviral enteritisin tanısında hızlı immünokromatografik testlerin pratik bir şeklide kullanılabileceğini, fakat teste göre negatif çıkan sonuçların PCR yöntemiyle doğrulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada klinik belirtilere ve anamnez bilgilere göre parvoviral enteritisten şüphe edilen köpeklerin dışkılarından hızlı antijen test kitleriyle ön tanı konuldu. Test sonuçlarına göre kitte oluşan pozitif bant bazı köpeklerde belirgin olarak gözlemlenirken, bazı köpeklerde ise dah az belirgin görünümdeydi. Aynı hayvanların kan ve dışkı örneklerinin PCR testine göre pozitif sonuç vermesi, bu hayvanların çalışmaya dahil edilmesini sağladı. Desario ve ark.[26] parvoviral enteritisin kesin tanısında immünokramatografi, hemaglütinasyon, virüs izolasyonu, konvansiyonel ve RT-PCR olmak üzere 5 farklı test yöntemini karşılaştırarak, genel doğruluk oranının en yüksek konvansiyonel ve RT-PCR arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada klinik olarak parvoviral enteritisin semptomlarını gösteren hayvanlarda hızlı antijen test kitleriyle inceleme yapıldıktan sonra konvansiyonel PCR analizi yapıldı. Hastalığın başlangıç döneminde virüsün tam olarak saçıcı döneme girmemiş olması gibi nedenlerle

gaitasında virüs tespit edilmeyen köpeklerin kanlarında da virüs tespiti için virolojik analizler yapıldı. Bu amaçla virüslerin kanda bulunduğu zaman içerisinde tutunduğu ve bulunduğu hücre hattı olan lökositlerin eldesi gerçekleştirildi. Lökositlerde ve/veya dışkı örneklerinde konvansiyonel PCR ile kesin tanısı konulan parvoviral enteritisli hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

İnterferonlar, virüslerin ve çeşitli sitokinlerin etkisiyle insan ve diğer memeli türlerinin hücreleri tarafından üretilen Tip-1 ve Tip-2 interferon olarak iki grupta sınıflandırılan glikoprotein yapılı endojen maddelerdir.[117] Tip-1 interferonlar viral interferonlar olarak bilinir ve interferon-α (IFN-α, lökosit interferon), interferon-β (IFN-β, fibroblast interferon) ve interferon-ω'dan oluşur. Tip-2 interferonlar ise immun interferon (interferon-γ) olarak bilinir.[119] İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör olarak etki etmektedir. İnsan interferonlarının, veteriner hekimliği alanında kullanımlarıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.[120, 121] Rekombinant feline interferon (rFeIFN) bakulovirüs vektörü kullanılarak ipek böceği larvasından üretilmiştir ve kediler için antiviral ilaç olarak kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir.[122] Ueda ve ark.[139] kedilerde rekombinant feline interferonunun insan interferonuyla benzer farmakokinetik özelliklerde olduğunu ve viral protein sentezini engelleyen bir protein olan 2',5'-oligoadenilat sentetaz aktivitesini arttırdığını bildirmişlerdir.[139] Köpeklerde de rFeIFN- ω uygulamasının 2',5'-oligoadenilat sentetaz üretimini arttırdığı bildirilmiştir.[17] Tateyama ve ark.[124] rFeIFN-ω'nın köpek tümör hücre hatlarının büyümesine inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Bu etkinin rFeIFN- ω'nın direkt antiviral etkisi yanında immünolojik aktivasyonuyla ilgili de olabileceğini, feline interferonun yapısının köpek interferonunun yapısıyla benzer olabileceği ve bu nedenle köpek hücrelerinin yüzeyindeki interferon reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immünolojik mekanizmaları başlatabileceğini bildirmişlerdir. Ishiwata ve ark.[17] CPV-2

enfeksiyonu ile deneysel olarak oluşturdukları parvoviral enteritisli köpeklerde, 1 MÜ/kg dozda 3 gün süreyle kullanılan rFeIFN-ω'nın hastalığın klinik şiddetini azalttığını ve doğal enfekte parvoviral enteritisli köpeklerin tedavisinde daha iyi sonuçlar vereceğini bildirmişlerdir. [17] Yapılan başka çalışmada da 2.5 MÜ/kg rFeIFN-ω'nın deneysel olarak oluşturulan parvoviral enteritisli köpeklerde klinik belirtileri ve mortaliteyi azalttığı ve ilacın önemli terapötik etkilerinin olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca plasebo kullanılan gruptaki 5 köpekten 5'inin 10 gün içinde öldüğünü, rFeIFN- ω kullanılan grupta ise 5 köpekten yalnızca 1 tanesinin öldüğünü bildirmişlerdir.[16] De Mari ve ark.[15] yaptıkları çalışmada doğal enfekte parvoviral enteritisli köpeklerde rFeIFN-ω'nın köpeklerde hayat kurtarıcı etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir. Fakat çalışmalarında hayvanlara standart bir destek tedavi uygulamayıp bazı hayvanlara farklı tedaviler uygulamışlardır. Bu çalışmada ise tüm tedavi gruplarında aynı destek tedavi (klasik tedavi) uygulanarak gruplar arasında sadece farklı antivirallerin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada daha önceki çalışmalara benzer olarak rFeIFN-ω kullanılan gruptaki hayvanlarda klinik skor en düşük ve hayatta kalma oranı en yüksek bulunmuştur. Çalışmada kullanılan diğer antivirallerle kıyas edildiğinde parvoviral enteritisli köpeklerde klasik sağaltıma ilave olarak 2.5 MÜ/kg/gün dozda 3 gün süreyle rFeIFN- ω'nın kullanılmasının tedavide başarı oranını önemli oranda arttırdığı tespit edildi.

Nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir insanlarda influenza hastalığının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. İlacın etki mekanizması influenza gibi virüslerin nöraminidaz enzimine dayanmaktadır. Ancak influenza virüslerinin aksine CPV'nin replikasyonu nöraminidaz enzimine dayanmamaktadır. Oseltamivirin parvoviral enteritis üzerine direkt antiviral etkisi bulunmamaktadır. Ancak ilacın bağırsak epiteliyal hücrelerin müsin tabakası boyunca bakteriyel geçişi engellediği

düşünülmektedir. Bakteriyel geçişin engellenmesi parvoviral enteritiste mortaliteyi arttıran endotoksemi, sepsis, sistemik yangısal yanıt ve organ yetmezliği gibi komplikasyonların azalmasına neden olmaktadır.[127] Savigny ve ark.[18] doğal enfekte parvoviral enteritisli köpeklerde klasik sağaltım ve 2 mg/kg dozda günde iki kez oseltamivir tedavisi ve kontrol grubundaki köpeklere ise klasik sağaltım ve plasebo uygulamıştır. Tedavi sonunda oseltamivir kullanılan köpeklerde kontrol grubuna kıyasla belirgin kilo artışı olduğu ve oseltamivirin köpeklerde belirgin yan etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca oseltamivir kullanılan köpeklerde bağırsaklardan bakteri geçişinin önlenmesinden dolayı klinik belirtilerin şiddetli olmadığı ve WBC sayılarında da değişme olmadığı bildirilmiştir. Savigny ve ark.[18] kontrol grubundaki hayvanlarda hayatta kalma oranlarını %91 (13/16) ve tedavi grubunda ise %100 bulmuşlardır. İnfluenza hastalığına yakalanan insanlarda yapılan bir çalışmada klinik belirtilerin başlamasından sonraki 12 saat içerisinde oseltamivir tedavisine başlanılması sayesinde ilacın daha fazla etkili olduğu ve ilaca başlamada her 6 saatlik gecikme için hastalığın süresinin yaklaşık %8 oranında uzadığı bildirilmiştir.[18, 140] Ancak Savigny ve ark.[18] CPV'nin replikasyonu nöraminidaz enzimine dayanmadığı için oseltamivirin zamana bağlı etkinliğinin beklenmediğini, fakat bakteriyel geçişin engellenmesi üzerindeki etkisinden dolayı klinik belirtilerin şiddetli olduğu ve lökopeninin şekillendiği süre içerisinde oseltamivirin daha büyük etki gösterdiğini ancak daha fazla çalışma ile bu durumun açıklanması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da parvoviral enteritisli köpeklerin tedavisinde 2 mg/kg dozda günde iki kez *per os* yolla oseltamivir kullanıldı. Oseltamivir kullanılan grupta klinik skorun daha önce bildirilen çalışmaya benzer olarak Kontrol grubuna göre daha düşük çıktığı gözlendi. Ancak önceki yapılan çalışmanın aksine oseltamivir kullanılan grubun lökosit sayılarında tedavi sonrasında belirgin artışlar gözlendi. Bu çalışmada oseltamivir kullanılan grupta hayatta kalma

oranı %71 (5/7) bulundu. Ölen hayvanların tedavinin başlangıcında sekonder komplikasyonlar nedeniyle öldüğü düşünülmektedir. Bu nedenle oseltamivirin zamana bağlı olarak etkinliğinin değişebileceği düşünülebilir.

Famsiklovir herpesvirüslere etki eden bir antiviral ilaç olup pensiklovirin ön-ilaç şeklidir.[131] Famsiklovir veteriner hekimliğinde özellikle kedilerde FHV-1 tedavisinde kullanılmaktadır. Famsiklovirin köpeklerdeki etkinliği ile ilgili araştırmalar sınırlıdır. Filer ve ark.[21] Beagle ırkı köpeklerde famsiklovirin oral yolla kullanımının metabolik ve farmakokinetik özelliklerini incelemiş ve ilacın hızla ve büyük miktarlarda emilip, büyük oranda aktif antiviral bileşiği olan pensiklovire dönüşerek etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışma ile famsiklovirin köpeklerdeki metabolik faaliyetinin insanlardakiyle benzer olduğunu ve köpeklerde güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.[21] Bu çalışma ile famsiklovirin etkinliği parvoviral enteritisli köpeklerde ilk kez araştırılmıştır. Çalışmada 7 köpekte klasik sağaltıma ilave olarak 40 mg/kg dozda günde 2 kez 5 gün süreyle famsiklovir kullanıldı. Famsiklovir kullanılan köpeklerde toplam klinik skorun Kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen interferon ve oseltamivir kullanılan gruplara göre ise yüksek bulundu. Famsiklovir uygulanan grupta hayatta kalma oranı %71 olarak tespit edildi. Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde klasik sağaltıma ilave olarak kullanılan famsiklovirin hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Parvoviral enteritis herhangi bir ırkta, yaşta ya da cinsiyette görülebilir. Ancak nedeni bilinmemekle birlikte bazı ırkların hastalığa daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Houston ve ark.[4] parvoviral enteritisli köpeklerdeki risk faktörlerini araştırmışlar ve Rottweiler, Amerikan Pitbull Teriyer, Doberman Pinscher ve Alman Çoban Köpeklerinin daha fazla risk altında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Aktaş ve ark.[5] Erzurum bölgesinde parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerin çoğunluğunun

Kangal ırkı ve Kangal melezi köpekler olduğunu ve ayrıca Sibirya Kurdu, Teriyer, Alman Çoban Köpeği ve Labrador Retreiever ırklarında da hastalığın tespit edildiğini bildirmişlerdir. Daha önceki bildirimlerle uyumlu olarak bu çalışmada parvoviral enteritis tespit edilen köpeklerin çoğunluğunu Kangal köpeği ve Kangal melezi oluşturmaktadır. Ayrıca Alman Kurt Köpeği, Teriyer, Golden Retriever, Boxer ve Pointer melezi köpeklerde de hastalık tespit edilmiştir. Erzurum bölgesinde Kangal ırkı köpeklerin nispeten fazla bulunması nedeniyle Kangal ırkı köpeklerde parvoviral enteritis ile daha fazla karşılaşılması arasında bir ilişkinin olduğu düşünülebilir. Kangal ırkı köpeklerde parvoviral enteritise ırk predispozisyonu olup olmadığı konusunda araştırmalar yapılması gerekmektedir. Houston ve ark.[4] altı aylıktan genç köpeklerde hastalığa yakalanmada cinsiyetin predispozisyon oluşturmadığını, ancak altı aylıktan büyük kısırlaştırılmamış erkek köpeklerin hastalığa yakalanmada aynı yaştaki dişi köpeklere göre iki kat daha fazla risk olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada parvoviral enteritis tespit edilen köpekler 1-6 aylık yaş aralığında olup, 19 erkek ve 16 dişi köpekten oluştu.

Gastrointestinal kanal, kemik iliği ve miyokart parvoviral enteritis enfeksiyonundan en fazla etkilenen dokulardır.[47] Parvoviral enteritisin enteritis ve miyokarditis olarak iki klinik formu bulunmaktadır. Kusma ve ishal ile seyreden enteritis formu her yaşta görülebilmektedir. Miyokarditis ve devamında kalp yetmezliği ile karakterize formu 3 aylık yaştan küçük özellikle maternal antikoru bulunmayan yavru köpeklerde şekillenmektedir. Parvoviral enteritisten ölüm şiddetli dehidrasyon, hipovolemi, sepsis ve lökopeniden dolayı görülebilmektedir. Ayrıca parvovirüslerin hızlı bölünen hücrelere ilgi duymasından dolayı miyokart hücrelerine yerleşmesi ve çoğalması ile şekillenen miyokardit, kalp yetmezliği ve ani ölümle seyretmektedir. Sime ve ark.[60] sadece akut respiratuar distres semptomu gösteren 5 haftalık bir Dachshund

yavrusunun nekropsisi sonucu miyokarditis ile karakterize parvovirus enfeksiyonu saptamışlardır. Çalışmamızda ölen hayvanlarda gelişen miyokarditis, septik akciğer enfeksiyonu ve sekonder enfeksiyonların hastalığın şiddetini arttırdığı düşünülmektedir. Parvoviral enteritisli köpeklerde tedavi uygulanmadığı zaman yaşama oranı en az %9.1'e kadar düşebilirken, tedavi uygulandığında ise yaşama oranının %64 ya da daha yüksek olabileceği bildirilmiştir.[57] Bu çalışmada uygulanan tedavilerin gruplar arasında hayatta kalma oranlarını farklı düzeylerde etkilediği tespit edildi. Klasik sağaltım uygulanan 7 köpekten 4'ü (% 57), oseltamivir uygulanan 7 köpekten 5'i (% 71), famsiklovir uygulanan 7 köpekten 5'i (% 71) ve interferon uygulanan 7 köpekten 6'sı (% 86) tedaviye yanıt verdi. Bu çalışmada interferon uygulanan grupta hayatta kalma oranının en yüksek çıkması parvoviral enteritiste interferon kullanımının hayat kurtarıcı etkisinin olabileceğini göstermiştir.

Köpeklerde parvoviral enteritisin klinik semptomları başlangıçta spesifik olmayıp, 3-7 günlük bir inkübasyon periyodunun ardından anoreksi, depresyon, letarji ve yüksek ateş görülür. Hasta köpeklerde abdominal ağrı mevcuttur. Vücut ısısı hastalığın başlangıcında hafif yükselir fakat kusma ve ishalin ilerlemesiyle giderek normalin altına düşer. İlk klinik bulgulardan sonraki 24-48 saat içinde etkilenen yavruların çoğunda kusma ve mukoid kıvamdan hemorajik kıvama kadar değişebilen ishal gözlenir. Başlangıçta gri-sarı renkli olan dışkı, kısa sürede kanlı hale dönüşür.[2, 16, 18, 22] Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde değişken derecelerde ateş, kusma, dehidrasyon, iştahsızlık ve ishal olması önceki yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu. Klinik belirtiler ölüm, rektal vücut sıcaklığı, genel durum, dehidrasyon, dışkı kıvamı, abdominal ağrı ve kusmaya göre skorlandı. Parvoviral enteritisli bütün gruplarda klinik iyileşme en iyi olarak sırayla Grup II (133), Grup III (170), Grup IV (190) ve Grup I (244) olarak bulundu. Sadece klasik sağaltım uygulanan grupta klinik skorun en yüksek

çıkması parvoviral enteritisin tedavisinde klasik sağaltım uygulamasının belirli düzeyde tedavi etkinliğinin olduğu düşünüldü. Klasik sağaltımla birlikte interferon, oseltamivir ya da famsiklovir kullanılması hastalığın tedavisinde başarı şansını arttırmaktadır.

Parvoviral enteritisli köpeklerde lökosit sayıları öncelikle kemik iliğindeki çeşitli lökosit tiplerinin hematopoetik progenitör hücrelerinin ayrıca timüs, lenf düğümleri, dalak gibi diğer lenfoproliferatif organların yıkımı nedeniyle ve inflamasyonlu gastrointestinal kanalda özellikle nötrofiller başta olmak üzere lökositlerin kullanımı lökopeniye hatta şiddetli durumlarda panlökopeniye neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir.[6, 68, 141, 142] Nötrofiller köpeklerin kanında en fazla bulunan lökosit tipidir ve nötrofil sayısındaki değişiklik WBC sayısını da önemli oranda etkilemektedir. Parvoviral enteritisli köpeklerde kemik iliğindeki mitotik olarak aktif miyeloblastların virüs tarafından yıkımlanması nötropeniye neden olmaktadır. Ancak nötropeninin en önemli sebebinin intestinal kript epitel hücrelerinin viral enfeksiyon sonucu bağırsak duvarına nötrofil ve makrofajların infiltrasyonu ile endotoksemiden kaynaklandığı düşünülmektedir.[6, 143] Bu gibi nedenlerle bu çalışmada parvoviral enteritisli tüm köpeklerde tedavi öncesinde nötrofil sayısındaki düşüklüğün hastalığın ilerlemesiyle şiddetlendiği görüldü. Hastalığın başlangıcında klasik sağaltım, interferon, oseltamivir ve famsiklovir gruplarında total lökosit değerlerinde ve nötrofil değerlerinde azalmalar vardı. Tedavi sonrasında klasik tedavi uygulanan grupta lökosit ve nötrofil değerlerinde artış görülmezken, antiviral uygulanan gruplarda önemli artışların olduğu tespit edildi. İnterferon, oseltamivir ve famsiklovir tedavisi uygulanan hayvanlarda lökosit değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir yükselme gösterdi. Goddard ve ark.[6] parvoviral enteritisli köpeklerde lökosit sayılarındaki değişikliklerin hastalığın prognozu hakkında bilgi verebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında şiddetli lökopeni görülen

parvoviral enteritisli köpeklerde septisemiye yol açan sekonder bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle mortalitenin yüksek olduğunu açıklamışlardır.[6] Tedavi başladıktan sonraki en erken 24 saat içinde şekillenen belirgin lökopeni, lenfopeni, monositopeni ve eozinopeninin köpeklerde prognozun kötü olduğunun belirteçleri olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.[6] Öcal ve Ünsüren[8] parvoviral enteritisli köpeklerde total parenteral beslenme solüsyonun tedavide klasik sağaltıma göre önemli düzeyde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında parvoviral enteritisli köpeklerde WBC değerini 0.5-2.9 $10^3/mm^3$ arasında bulmuşlar ve ölen hayvanların şiddetli lökopenik olduğunu bildirmişlerdir. Haligür ve ark.[68] parvoviral enteritisli köpeklerde lökosit sayısının $2.0x10^3/\mu l$'nin altına düşmesi durumunda prognozun kötü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedavinin farklı zamanlarında ölen köpeklerde lökosit sayılarının $2.0x10^3/\mu l$'nin altında olduğu bazı köpeklerde ise lökosit sayısının Kontrol grubunun değerlerinden çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Total lökosit sayısı ölen köpeklerde en az $0.30x10^3/\mu l$'ye kadar düştüğü tespit edildi. Şiddetli lökopenik köpeklerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı vücudun yanıt verememesi, belirgin lökositozlu köpeklerde ise enfeksiyonun şiddetli olmasının mortaliteyi arttırdığı düşünülebilir. Enfeksiyona yanıt aşırı (over reaction), düşük (under reaction) veya dengeli (balanced reaction) şekillerde olabilir. Bu durumun enfeksiyon sırasında gelişen şiddetli lökopeni veya lökositoz ile ilişkili olabileceği anlaşıldı. Parvoviral enteritiste mortaliteyi arttıran endotoksemi, sepsis, SIRS ve organ yetmezliği gibi komplikasyonlar hayvanlarda farklı yanıtların oluşmasına neden olabilir.

Parvoviral enteritisli hayvanlarda virüsün kemik iliğine kısa süreli baskı yapması ve eritrositelerin nispeten uzun bir ömre sahip olması nedeniyle anemi tablosu oluşmamaktadır. İntestinal kanama ve rehidratasyon tedavisi hematokrit değerde azalmalara neden olabilmektedir.[1] Bu çalışmada tedavi gruplarındaki hayvanların

eritrosit sayılarının tedavinin başlangıcında Kontrol grubuna yakın olduğu fakat tedavinin ilerleyen zamanlarında sayısal olarak azaldığı dikkati çekti. Eritrosit sayılarındaki azalmanın intestinal kanamaya bağlı olabileceği düşünüldü.

Azalan trombosit üretimi ya da virüsün ve/veya immünolojik bileşenlerin trombositler ya da endotel üzerine direkt etkilerinin bir sonucu olarak trombositopeni meydana gelebilir.[1] Bu çalışmada tedavi gruplarındaki hayvanlarda trombosit sayıları kontrol grubundan düşük bulundu. İntestinal kanama ya da yaygın damar içi pıhtılaşma gibi nedenlerle trombosit sayılarında azalmalar olduğu düşünülmektedir.

İnsan hekimliğinde oldukça yaygın olarak kullanılan akut faz proteinleri, veteriner hekimliğinde de son zamanlarda tedaviye cevabın takibi ve tedavinin durdurulmasına karar vermek için kullanılmaya başlanılmıştır. Akut faz proteinleri vücutta sitokinlerin uyarımı sonucunda çoğunlukla karaciğerde üretilen glikoproteinlerdir. Köpeklerde temel akut faz proteini olan CRP[80], enfeksiyon sırasında IL-1, IL-6 ve büyüme faktörü ß gibi proinflamatuar sitokinlerle uyarılarak 100 kat artış gösterebilmektedir.[81] Kocatürk ve ark.[76] parvoviral enteritisli köpeklerde CRP, serüloplazmin ve haptoglobin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek çıktığı ve CRP değerinin mortaliteyi belirlemede %91 oranında sensitifliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada klasik sağaltım uygulanan gruptaki ve klasik sağaltıma ilave olarak interferon ve oseltamivir kullanılan parvoviral enteritisli köpeklerde CRP değerlerinde tedavi süresince farklı düzeylerde yükselmeler görüldü ($P<0.05$). En yüksek CRP değeri interferon kullanılan grupta gözlendi. Hastalığın sağaltımında kullanılan rFeIFN-ω'nın bir sitokin olmasından dolayı akut faz proteinlerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Akut faz proteinlerindeki artışın vücudun enfeksiyona verdiği bir yanıt olarak değerlendirilmesi de mümkündür. Vücudun enfeksiyona yanıt vermemesi durumunda akut faz proteinlerinde bir artış

olmayabileceği gibi, vücudun aşırı reaksiyon vermesi durumunda akut faz proteinlerinde aşırı bir yükselme olması beklenir. Bu çalışmadaki parvoviral enteritisli köpeklerde rFeIFN-ω'nın kullanılması nonspesifik immün yanıtın başlatılmasını sağlamıştır.

Haptoglobin köpeklerde yangısal bir protein olmaktan çok yapısal bir proteindir.[144] Kogika ve ark.[105] hemorajik gastroenteritisli köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla hastalığın lökopenik olan başlangıç aşamasında, serum haptoglobin düzeylerini yüksek olarak bildirmiştir. Bu çalışmada da önceki bildirimlerle uyumlu olarak parvoviral enteritisli köpeklerde haptoglobin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bulundu. Parvoviral enteritisli köpeklerden 3. ve 7. günlerde alınan kan örneklerinde haptoglobin seviyesinin yüksek düzeyde devam ettiği görüldü.

Yapılan çalışmalar proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α'nın düzeyinin yükselmesi ile mortalite arasında belirgin bir ilişki olduğunu dolayısıyla bu parametrenin mortalitenin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir.[57, 109] Baştan ve ark.[109] yaptıkları çalışma ile TNF-α pozitif olan parvoviral enteritisli köpeklerin ölme olasılığının iyileşenlere göre 3.39 kat daha fazla olduğunu, böylece CPV pozitif olan yavru köpeklerde TNF-α'nın prognozun belirlenmesinde kullanılabilir bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada parvoviral enteritisli bütün tedavi gruplarındaki ortalama TNF-α değerlerinin Kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen grup içerisinde istatistiksel olarak belirgin farklılıklar görülmedi.

IL-1β inflamasyonun başlangıç ve ilerleyen dönemlerinde bir çok farklı fonksiyona sahip önemli bir pro-inflamatuar sitokin olması nedeniyle, veteriner hekimliğinde diagnostik marker olarak önem kazanmıştır. Kanda lökositozisin henüz başlamadığı anda IL-1β seviyesinin arttığı, özellikle bant nötrofiller olmak üzere lökositozisi takip eden sürede IL-1β'nın erken pro-inflamatuar immün yanıtta indikatör

olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[111] Parvoviral enteritiste nötropeni, lenfopeni ve monositopeni görüldüğünden dolayı hasta köpeklerde lökositlere bağlı sitokin yanıtının değerlendirilmesi komplike bir konudur. Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde şiddetli olmayan lökopeni belirlendi. Hasta köpeklerde belirlenen sitokin seviyeleri sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli farklar ortaya koymadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma parvoviral enteritisin tedavisinde klasik sağaltıma ilave olarak verilen interferon, oseltamivir ve famsiklovirin antiviral tedavi etkinliklerinin doğal enfekte köpeklerde karşılaştırılması açısından önem arz etmektedir. Ayrıca parvoviral enteritisli köpeklerde famsiklovirin antiviral etkinliği ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır.

2. Klasik sağaltım ile klasik sağaltıma ilave olarak antiviral kullanılan gruplardaki hayvanlarda hayatta kalma oranları sırasıyla interferon uygulanan grupta %86 (6/7), oseltamivir uygulanan grupta %71 (5/7), famsiklovir uygulanan grupta %71 (5/7) ve klasik sağaltım uygulanan grupta %57 (4/7) olarak bulundu. Ayrıca toplam klinik skorlarına göre de en iyi sonuçlar interferon (133), oseltamivir (170), famsiklovir (190) ve klasik sağaltım (244) olarak sıralandı.

3. Parvoviral enteritisli köpeklerde hastalığın başlangıcında lökosit sayılarında azalma belirlendi. Sadece klasik sağaltım uygulanan grupta lökosit sayılarında belirgin bir artış bulunmadı. Antiviral tedavi uygulanan hayvanlarda ise lökosit değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir yükselme gösterdi. Klasik sağaltıma ilave olarak verilen rFeIFN-ω'nın etkisiyle, şiddetli nötropeni ve lenfopeninin tedavi sonrasında önemli oranda düzeldiği tespit edildi. Parvoviral enteritisli hayvanlarda sitokin ve akut faz protein seviyelerinde farklı oranlarda yükselmeler görüldü. Tedavi uygulamaları ile farklı oranlarda azalmalar görüldü. Fakat interferon uygulması CRP üzerinde artışa neden oldu. Tedavide bir sitokin olan interferonun antiviral olarak uygulanmasının nonspesifik immun yanıtı arttırdığı anlaşıldı.

4. Parvoviral enteritisli hayvanlarda lökosit sayılarının azalması ve klinik bulguların şiddetinin artması hastalığın prognozunu kötüleştirerek mortaliteyi arttırmaktadır. Klasik sağaltıma ilave olarak interferon, oseltamivir ya da famsiklovir

kullanımlarının lökosit sayıları ve hayatta kalma oranları üzerine olumlu etkileri olmasından dolayı parvoviral enteritisin tedavisinde başarı oranını arttırdığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Goddard A, Leisewitz AL. Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 2010, 40: 1041-+.

2. Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2004, 14: 167-176.

3. Bird L, Tappin S. Canine parvovirus: where are we in the 21st Century? *Companion Animal*, 2013, 18: 142-146.

4. Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 1996, 208: 542-546.

5. Aktas MS, Özkanlar Y, Kırbaş A. Erzurum ve Çevresinden Kliniğe Getirilen Sahipli Köpeklerde Parvoviral Enteritisin Risk Faktörleri Üzerine Bir Araştırma. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2011, 6.

6. Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2008, 22: 309-16.

7. Mitchell KD. Canine Parvovirus. *The Merck Veterinary Manual*, 2015.

8. Ocal N, Unsuren H. Effects of Total Parenteral Nutrition in the Treatment of Dogs with Parvoviral Hemorrhagic Gastroenteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009, 15: 237-244.

9. Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, 17: 791-798.

10. Otto CM, Jackson CB, Rogell EJ, Prior RB, Ammons WS. Recombinant Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (rBPI21) for Treatment of Parvovirus

Enteritis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2001, 15: 355-360.

11. Mischke R, Barth T, Wohlsein P, Rohn K, Nolte I. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Res Vet Sci*, 2001, 70: 221-225.

12. Albaz AZ, Sayed-Ahmet M, Younis E, Khodier M. Investigation of the Antiviral effect of Acyclovir on Canine Parvovirus Infection. *Pharmacy and Pharmacology International Journal*, 2015, 2: 00014.

13. Dimmitt R. Clinical experience with cross-protective anti-endotoxin antiserum in dogs with parvoviral enteritis. *Canine Practice*, 1991, 16: 23-26.

14. Akdağ E. Canine parvoviral enteritisli köpeklerde Klinoptilolit'in sağaltım etkinliğinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2014.

15. De Mari K, Maynard L, Eun H, Lebreux B. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *The Veterinary Record*, 2003, 152: 105-108.

16. Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousson D, Eun H-M, Lebreux B, Aubert A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet Microbiol*, 2002, 89: 115-127.

17. Ishiwata K, Minagawa T, Kajimoto T. Clinical effects of the recombinant feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *J Vet Med Sci*, 1998, 60: 911-7.

18. Savigny MR, Macintire DK. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010, 20: 132-142.

19. Malik R, Lessels NS, Webb S, Meek M, Graham PG, Vitale C, Norris JM, Power H. Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. *J Feline Med Surg*, 2009, 11: 40-48.

20. Choi W-S, Im G-J, Kim D-K, Kim T-K, Jung I, Kim T-S, Lee S-J, Lee N, Kim Y-W, Kim J-S. Pharmacokinetic Studies of 2-Amino-9-(3-acetoxymethyl-4-isopropoxycarbonyl-oxybut-1-yl) purine, an Oral Prodrug for the Antiviral Agent Penciclovir. *Drug metabolism and disposition*, 2001, 29: 945-949.

21. Filer C, Ramji J, Allen G, Brown T, Fowles S, Hollis F, Mort E. Metabolic and pharmacokinetic studies following oral administration of famciclovir to the rat and dog. *Xenobiotica*, 1995, 25: 477-490.

22. Nandi S, Kumar M. Canine Parvovirus: Current Perspective. *Indian Journal of Virology*, 2010, 21: 31-44.

23. Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus--a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*, 2012, 155: 1-12.

24. Hoelzer K, Parrish CR. The emergence of parvoviruses of carnivores. *Veterinary Research*, 2010, 41.

25. Steinel A, Parrish CR, Bloom ME, Truyen U. Parvovirus infections in wild carnivores. *Journal of Wildlife Diseases*, 2001, 37: 594-607.

26. Desario C, Decaro N, Campolo M, Cavalli A, Cirone F, Elia G, Martella V, Lorusso E, Camero M, Buonavoglia C. Canine parvovirus infection: Which diagnostic test for virus? *J Virol Methods*, 2005, 126: 179-185.

27. Parrish CR. Parvoviridae. İçinde:Maclachlan NJ, Dubovi EJ (editörler). *Fenner's Veterinary Virology*, 4 Baskı. USA, Elsevier, 2011: 226-232.

28. Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, Slauson DO. Pathogenesis of Canine Parvovirus Enteritis - the Importance of Viremia. *Veterinary Pathology*, 1985, 22: 60-71.

29. Schoeman JP, Herrtage ME. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? *Microbes Infect*, 2008, 10: 203-7.

30. Reed AP, Jones EV, Miller TJ. Nucleotide sequence and genome organization of canine parvovirus. *J Virol*, 1988, 62: 266-76.

31. Mohan Raj J, Mukhopadhyay HK, Thanislass J, Antony PX, Pillai RM. Isolation, molecular characterization and phylogenetic analysis of canine parvovirus. *Infect Genet Evol*, 2010, 10: 1237-41.

32. Guilford WG, Strombeck DR. Gastrointestinal tract infections, parasites, and toxicoses. İçinde:Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Meyer DJ (editörler). *Strombeck's Small Animal Gastroenterology* 3 Baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996: 420-423.

33. Bilal T. *Kedi - Köpek İç Hastalıkları*. 1 Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 461-467.

34. Binn LN, Lazar EC, Eddy GA, Kajima M. Recovery and characterization of a minute virus of canines. *Infect Immun*, 1970, 1: 503-8.

35. Parrish CR, Aquadro CF, Strassheim ML, Evermann JF, Sgro JY, Mohammed HO. Rapid Antigenic-Type Replacement and DNA-Sequence Evolution of Canine Parvovirus. *J Virol*, 1991, 65: 6544-6552.

36. Parrish CR, Have P, Foreyt WJ, Evermann JF, Senda M, Carmichael LE. The Global Spread and Replacement of Canine Parvovirus Strains. *Journal of General Virology*, 1988, 69: 1111-1116.

37. Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A, Tempesta M, Cavalli A, Buonavoglia D, Bozzo G, Elia G, Decaro N, Carmichael L. Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. *Journal of General Virology*, 2001, 82: 3021-3025.

38. Nakamura M, Tohya Y, Miyazawa T, Mochizuki M, Phung HT, Nguyen NH, Huynh LM, Nguyen LT, Nguyen PN, Nguyen PV, Nguyen NP, Akashi H. A novel antigenic variant of Canine parvovirus from a Vietnamese dog. *Arch Virol*, 2004, 149: 2261-9.

39. Decaro N, Martella V, Desario C, Bellacicco AL, Camero M, Manna L, D'Aloja D, Buonavoglia C. First detection of canine parvovirus type 2c in pups with haemorrhagic enteritis in Spain. *Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 2006, 53: 468-472.

40. Hong C, Decaro N, Desario C, Tanner P, Pardo MC, Sanchez S, Buonavoglia C, Saliki JT. Occurrence of canine parvovirus type 2c in the United States. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2007, 19: 535-539.

41. Perez R, Francia L, Romero V, Maya L, Lopez I, Hernandez M. First detection of canine parvovirus type 2c in South America. *Vet Microbiol*, 2007, 124: 147-152.

42. Vieira MJ, Silva E, Oliveira J, Vieira AL, Decaro N, Desario C, Muller A, Carvalheira J, Buonavoglia C, Thompson G. Canine parvovirus 2c infection in central Portugal. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2008, 20: 488-491.

43. Decaro N, Desario C, Addie DD, Martella V, Vieira MJ, Elia G, Zicola A, Davis C, Thompson G, Thiry E, Truyen U, Buonavoglia C. Molecular epidemiology of canine parvovirus, Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13: 1222-1224.

44. Willard MD. Disorders of the intestinal tract. İçinde:Nelson RW, Couto CG (editörler). *Small Animal Internal Medicine*, Philadelphia, USA, Mosby, Elsevier, 2009: 433-5.

45. Decaro N, Amorisco F, Lenoci D, Lovero A, Colaianni ML, Losurdo M, Desario C, Martella V, Buonavoglia C. Molecular characterization of Canine minute virus associated with neonatal mortality in a litter of Jack Russell terrier dogs. *J Vet Diagn Invest*, 2012, 24: 755-8.

46. Miranda C, Carvalheira J, Parrish CR, Thompson G. Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Vet Microbiol*, 2015.

47. Greene CE, Decaro N. Canine viral enteritis. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious Diseases of The Dog and Cat*, 4 Baskı. Missouri, USA, Elsevier, 2012: 67-76.

48. Turgut K, Ok M. Diyare ile karakterize hastalıklar. İçinde:Turgut K, Ok M (editörler). *Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi: Semptomdan Teşhise*, Konya, Bahçıvanlar, 2001: 311-319.

49. Ling M, Norris JM, Kelman M, Ward MP. Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Vet Microbiol*, 2012, 158: 280-290.

50. Pollock R, Carmichael L. Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline, and interference with vaccination. *J Am Vet Med Assoc*, 1982, 180: 37-42.

51. Johnson RH, Smith JR. Epidemiology and Pathogenesis of Canine Parvovirus. *Australian Veterinary Practitioner*, 1983, 13: 31-31.

52. Macartney L, Mccandlish IAP, Thompson H, Cornwell HJC. Canine Parvovirus Enteritis .2. Pathogenesis. *Veterinary Record*, 1984, 115: 453-460.

53. Nivy R, Hahn S, Perl S, Karniei A, Karnieli O, Aroch I. A Fatal Outbreak of Parvovirus Infection: First Detection of Canine Parvovirus Type 2c in Israel with Secondary Escherichia coli Septicemia and Meningoencephalitis. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2011, 66: 96-102.

54. Elia G, Cavalli A, Desario C, Lorusso E, Lucente MS, Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR. *J Virol Methods*, 2007, 146: 202-8.

55. Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ, Lanieu ME, Slauson DO. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. *Veterinary Pathology*, 1985, 22: 617-24.

56. Sellon RK. Canine viral diseases. İçinde:Ettinger SJ, Feldman EC (editörler). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6 Baskı. London, Elsevier Health Sciences, 2005: 646-7.

57. Otto CM, Drobatz KJ, Soter C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1997, 11: 65-70.

58. Turk J, Miller M, Brown T, Fales W, Fischer J, Gosser H, Nelson S, Shaw D, Solorzano R. Coliform Septicemia and Pulmonary-Disease Associated with Canine Parvoviral Enteritis - 88 Cases (1987-1988). *J Am Vet Med Assoc*, 1990, 196: 771-773.

59. Horner GW. Canine Parvovirus in New-Zealand - Epidemiological Features and Diagnostic Methods. *New Zealand Veterinary Journal*, 1983, 31: 164-166.

60. Sime TA, Powell LL, Schildt JC, Olson EJ. Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2015.

61. Favrot C, Olivry T, Dunston SM, Degorce-Rubiales F, Guy JS. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Veterinary Pathology*, 2000, 37: 647-649.

62. Aytuğ N. *Köpek ve kedilerin iç hastalıkları*. 2 Baskı. Malatya, Medipres, 2012: 57-63.

63. Cenk E, Mahmut O. Levels of Cardiac Biomarkers and Coagulation Profiles in Dogs with Parvoviral Enteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2015, 21: 383-388.

64. Koutinas AF, Heliadis N, Saridomichelakis MN, Leontides L, Terpsidis K, Christodoulou C. Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: a cohort study. *Vet Microbiol*, 1998, 63: 109-116.

65. Pollock RV, Coyne MJ. Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1993, 23: 555-68.

66. Turgut K. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*. 2 Baskı. Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ, 2000.

67. Woods CB, Pollock RVH, Carmichael LE. Canine Parvoviral Enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1980, 16: 171-179.

68. Haligur M, Ozmen O, Sezer K, Sahinduran S. Clinical, Pathological and Immunohistochemical Findings in Diarrheic Dogs and Evaluation of Canine Parvoviral and Coronaviral Enteritis. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2009, 8: 720-725.

69. Duffy A, Dow S, Ogilvie G, Rao S, Hackett T. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J Vet Pharmacol Ther*, 2010, 33: 352-6.

70. Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Res Vet Sci*, 2009, 86: 36-42.

71. Vandenbroek AHM. Serum-Protein Electrophoresis in Canine Parvovirus Enteritis. *British Veterinary Journal*, 1990, 146: 255-259.

72. Yilmaz Z, Senturk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract*, 2007, 48: 643-50.

73. Silva E, Passos Rda H, Ferri MB, de Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. *Clinics (Sao Paulo)*, 2008, 63: 109-20.

74. Özkanlar S. Deneysel sepsis oluşturulan sıçanlarda antibiyotik, kortikosteroid ve vitamin K kullanımlarının inflamatuar belirteçler, hematolojik parametreler ve yaşam süreleri üzerine etkilerinin araştırılması Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2011.

75. Eckersall PD, Bell R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*, 2010, 185: 23-7.

76. Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 2010, 51: 478-483.

77. Sevgisunar NS, Şahinduran Ş. Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri, Kullanım Amaçları ve Klinik Önemi. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg*, 2014, 2: 50-72.

78. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 2005, 34: 85-99.

79. Ok M, Er C, Yıldız R, Çöl R, Aydoğdu U, Şen İ, Güzelbekteş H. Evaluation of Acute Phase Proteins, Some Cytokines and Hemostatic Parameters in Dogs with Sepsis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2015, 21: 761-766.

80. Özgür NY, Tekeli SK, Yılmaz H. Akut faz proteinleri ve infeksiyöz hastalıklardaki önemi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1997, 23: 447-453.

81. Demirel MA. Pyometralı Köpeklerde Tanı Yöntemleri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 2011, 8: 201-209.

82. Plickert HD, Einspanier R, Arndt G, Brunnberg L, Kohn B. Evaluation of a point-of-care test for canine C-reactive protein. *Veterinary Clinical Pathology*, 2011, 40: 384-388.

83. Kjelgaard-Hansen M, Kristensen AT, Jensen AL. Evaluation of a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of C-reactive protein in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003, 50: 164-8.

84. Martinez-Subiela S, Ceron JJ. Analytical validation of commercial assays for the determination of haptoglobin, C-reactive protein and serum amyloid A in dogs. *Archivos De Medicina Veterinaria*, 2005, 37: 61-66.

85. Griebsch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol*, 2009, 38: 421-5.

86. Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ, Brunnberg L, Kaspers B, Kohn B. Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2009, 19: 450-458.

87. Rush JE, Lee ND, Freeman LM, Brewer B. C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006, 20: 635-9.

88. Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, Ceron JJ, Paltrinieri S. Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2005, 19: 865-870.

89. Gürbüz HO. Köpeklerde ovarihisterektomi operasyonu sonrası serum prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2015.

90. Paul C, Hansson LO, Seierstad SL, Kirstin K. Canine C-reactive protein-a clinical guide. *LifeAssays AB Lund, Sweden Article*, 2011: No: 40301-10.

91. Conner JG, Eckersall PD, Ferguson J, Douglas TA. Acute Phase Response in the Dog Following Surgical Trauma. *Res Vet Sci*, 1988, 45: 107-110.

92. Fransson BA, Karlstam E, Bergstrom A, Lagerstedt AS, Park JS, Evans MA, Ragle CA. C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2004, 40: 391-399.

93. Holm JL, Rozanski EA, Freeman LM, Webster CRL. C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2004, 14: 183-186.

94. Onishi T, Inokuma H, Ohno K, Soeda S, Noguchi K, Sasaki K. C-reactive protein concentrations in normal and diseased dogs-measured by laser nephelometric immunoassay. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*, 2000, 53: 595-601.

95. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, Fujlno Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2008, 70: 127-131.

96. Mylonakis ME, Ceron JJ, Leontides L, Siarkou VI, Martinez S, Tvarijonaviciute A, Koutinas AF, Harrus S. Serum Acute Phase Proteins as Clinical Phase Indicators and Outcome Predictors in Naturally Occurring Canine Monocytic Ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2011, 25: 811-817.

97. Laurell CB, Nyman M. Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood*, 1957, 12: 493-506.

98. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 2004, 35: 163-87.

99. Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S, Higuchi H, Watanabe A, Katoh N. Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci*, 1997, 62: 137-41.

100. Murata H, Miyamoto T. Bovine Haptoglobin as a Possible Immunomodulator in the Sera of Transported Calves. *British Veterinary Journal*, 1993, 149: 277-283.

101. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2005, 6: 1045-56.

102. Harvey JW, West CL. Prednisone-Induced Increases in Serum Alpha-2-Globulin and Haptoglobin Concentrations in Dogs. *Veterinary Pathology*, 1987, 24: 90-92.

103. Eckersall PD, Duthie S, Safi S, Moffatt D, Horadagoda NU, Doyle S, Parton R, Bennett D, Fitzpatrick JL. An automated biochemical assay for haptoglobin: Prevention of interference from albumin. *Comparative Haematology International*, 1999, 9: 117-124.

104. McGrotty YL, Arteaga A, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Eckersall PD. Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinical Pathology*, 2005, 34: 255-258.

105. Kogika MM, Pereira DA, Elias F, Notomi MK, Delayte EH, Kawahara R, Hagiwara MK. Determination of serum haptoglobin, ceruloplasmin and acid alpha-glycoprotein in dogs with haemorrhagic gastroenteritis. *Ciência Rural*, 2003, 33: 513-517.

106. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 1997, 17: 65-74.

107. Fransson BA, Lagerstedt AS, Bergstrom A, Hagman R, Park JS, Chew BP, Evans MA, Ragle CA. C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2007, 17: 373-381.

108. Nemzek JA, Agrodnia MD, Hauptman JG. Breed-specific pro-inflammatory cytokine production as a predisposing factor for susceptibility to sepsis in the dog. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2007, 17: 368-372.

109. Bastan I, Kurtdede A, Özen D. Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2013, 60: 53-58.

110. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996, 87: 2095-2147.

111. Prachar C, Kaup F-J, Neumann S. Interleukin-1 Beta (IL-1β) in the Peripheral Blood of Dogs as a Possible Marker for the Detection of Early Stages of Inflammation. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 2013, 3: 302.

112. Cooper BJ, Carmichael LE, Appel MJG, Greisen H. Canine Viral-Enteritis .2. Morphologic Lesions in Naturally Occurring Parvovirus Infection. *Cornell Veterinarian*, 1979, 69: 134-144.

113. Pollock RVH, Carmichael LE. Canine Viral-Enteritis. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 1983, 13: 551-566.

114. Macintire DK, SmithCarr S. Canine parvovirus .2. Clinical signs, diagnosis, and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1997, 19: 291-&.

115. Ustaçelebi Ş. Antiviral ilaçlar ve etki mekanizmaları. *ANKEM derg*, 1999, 13: 282-285.

116. Hartmann K. Antiviral and Immunomodulatory Chemotherapy. İçinde:Green CE (editör). *Infectious Diseases of The Dog and Cat*, 4 Baskı. Missouri, USA, Elsevier, 2012.

117. Akova M, Kayaalp SO. Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler İçinde:Kayaalp SO (editör). *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13 Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd.Şti., 2012.

118. Hartmann K. Antiviral and Immunomodulatory Chemotherapy. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious Diseases of The Dog and Cat*, 4 Baskı. Missouri, USA, Elsevier, 2012: 10-21.

119. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14: 778-809, table of contents.

120. Weiss RC. Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *American Journal of Veterinary Research*, 1989, 50: 1672-7.

121. Fulton RW, Burge LJ. Susceptibility of feline herpesvirus 1 and a feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leukocyte interferons. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 28: 698-9.

122. Sakurai T, Ueda Y, Sato M, Yanai A. Feline interferon production in silkworm by recombinant baculovirus. *J Vet Med Sci*, 1992, 54: 563-5.

123. Ueda Y, Sakurai T, Yanai A. Homogeneous production of feline interferon in silkworm by replacing single amino acid code in signal peptide region in recombinant baculovirus and characterization of the product. *Journal of Veterinary Medical Science*, 1993, 55: 251-258.

124. Tateyama S, Priosoeryanto BP, Yamaguchi R, Uchida K, Ogiwara K, Suchiya AT. In vitro growth inhibition activities of recombinant feline interferon on all lines derived from canine tumours. *Res Vet Sci*, 1995, 59: 275-7.

125. Minagawa T, Ishiwata K, Kajimoto T. Feline interferon-omega treatment on canine parvovirus infection. *Vet Microbiol*, 1999, 69: 51-3.

126. Korten V. İnfluenza tedavisi. *ANKEM derg*, 2006, 20: 263-265.

127. Savigny MR. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. Yüksek Lisans Tezi, Auburn University Graduate Faculty, Auburn, Alabama, 2008.

128. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1667-1672.

129. Korba BE, Boyd MR. Penciclovir is a selective inhibitor of hepatitis B virus replication in cultured human hepatoblastoma cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40: 1282-1284.

130. Sutton D, Boyd MR. Comparative activity of penciclovir and acyclovir in mice infected intraperitoneally with herpes simplex virus type 1 SC16. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37: 642-645.

131. Boyd MR, Bacon TH, Sutton D. Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine (BRL 39123) in animals. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32: 358-363.

132. Filer C, Allen G, Brown T, Fowles S, Hollis F, Mort E, Prince W, Ramji J. Metabolic and pharmacokinetic studies following oral administration of 14C-famciclovir to healthy subjects. *Xenobiotica*, 1994, 24: 357-368.

133. Pue M, Pratt S, Fairless A, Fowles S, Laroche J, Georgiou P, Prince W. Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1994, 33: 119-127.

134. Groth AD, Contreras MT, Kado-Fong HK, Nguyen KQ, Thomasy SM, Maggs DJ. In vitro cytotoxicity and antiviral efficacy against feline herpesvirus type 1 of famciclovir and its metabolites. *Veterinary ophthalmology*, 2014, 17: 268-274.

135. Boyd MR, Boon R, Fowles SE, Pagano K, Sutton D, Vere Hodge RA, Zussman BD. Some biological properties of BRL 42810, a well absorbed prodrug of the antiherpesvirus agent BRL 39123. *Antiviral Res*, 1988, 9: 146.

136. Thomasy SM, Lim CC, Reilly CM, Kass PH, Lappin MR, Maggs DJ. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research*, 2011, 72: 85-95.

137. Hanedan B, Kurtdede A. Enteritisli köpeklerde metabolik asidozisin mikro CO2 sistemi ile ölçümü ve sağaltımı. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2006, 53: 123-127.

138. Decaro N, Desario C, Beall MJ, Cavalli A, Campolo M, Dimarco AA, Amorisco F, Colaianni ML, Buonavoglia C. Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. *Vet J*, 2010, 184: 373-5.

139. Ueda Y, Sakurai T, Kasama K, Satoh Y, Atsumi K, Hanawa S, Uchino T, Yanai A. Pharmacokinetic properties of recombinant feline interferon and its stimulatory effect on 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the cat. *J Vet Med Sci*, 1993, 55: 1-6.

140. Gillissen A, Hoffken G. Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximizes its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol*, 2002, 191: 165-8.

141. Salem NY, Farag HS. Clinical, Hematologic, and Molecular Findings in Naturally Occurring Babesia canis vogeli in Egyptian Dogs. *Vet Med Int*, 2014, 2014: 270345.

142. Potgieter LND, Jones JB, Patton CS, Webbmartin TA. Experimental Parvovirus Infection in Dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine-Revue Canadienne De Medecine Comparee*, 1981, 45: 212-216.

143. Cohn LA, Rewerts JM, McCaw D, Boon GD, Wagner-Mann C, Lothrop CD, Jr. Plasma granulocyte colony-stimulating factor concentrations in neutropenic, parvoviral enteritis-infected puppies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, 13: 581-6.

144. Eckersall P. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2000, 151: 577-584.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Nergis ULAŞ ERTÜRK
Doğum tarihi	28.08.1988
Doğum yeri	Ankara
Medeni hali	Evli
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	0442 231 71 66
Faks	-
E-mail	nergisulas@gmail.com
Eğitim	
Lise	Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi (2006)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2006-2011)
Yüksek lisans	-
	-
Doktora	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2012-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede (ÜDS 67.50, Ekim 2010)
Almanca	-
Rusça	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
……	
……	
İlgi Alanları ve Hobiler	
……	
……	

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 36643897-193
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

20.12.2013
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 17.12.2013 tarih ve 36643897-1078 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Yunusemre ÖZKANLAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yürütülecek olan **"Köpeklerde Parvoviral Enteritisin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi"** başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 18.12.2013 tarih ve 7 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 162 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Veteriner Fakültesi Dekanlığı
Gelen Evrak 1723
20.12.2013

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 18.12.2013
Toplantı Sayısı : 7
KARAR N0 : **162-** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Yunusemre ÖZKANLAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yürütülecek olan **"Köpeklerde Parvoviral Enteritisin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi"** başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.12.2013 tarih ve 36643897-1078 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra: adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 **Fax** : 0-442-236 08 81 **e-mail:** hadyek@atauni.edu.tr