

**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI AKUT FAZ
PROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Seren KORKMAZ

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Mustafa KABU

Tez no: 2023-008

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI AKUT FAZ
PROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Veteriner Hekim Seren KORKMAZ

Danışman

Doç. Dr. Mustafa KABU

Tez No: 2023-008

AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No:
“21.SAĞ.BİL.30”

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

16/06/2023

Seren KORKMAZ

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Seren KORKMAZ
	Numarası	203317005
	Anabilim Dalı	İç Hastalıkları
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Program Düzeyi	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Bazı Akut Faz Proteinlerin Değerlendirilmesi	
Tez Savunma Sınav Tarihi	14.06.2023	
Tez Savunma Sınav Saati	10:30	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esma KOZAN
Enstitü Müdürü

Bu tez, Enstitü Müdürlüğünce kontrol edilerek, elektronik imza kullanılarak onaylanmıştır.

ÖZET

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI AKUT FAZ PROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sunulan çalışmada 0-12 aylık yaş aralığındaki toplam 40 adet köpek kullanıldı. Yapılan klinik ve sistemik muayenelerde Canin Parvoviral enteritis semptomları gösteren köpekler Canine Parvovirus (CPV) Ag Hızlı Test Kiti uygulandı pozitif sonuç veren köpekler çalışma grubunu (n=30), negatif sonuç veren sağlıklı köpekler ise kontrol grubunu (n=10) oluşturdu. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki köpeklerin vena cephalica antebrachii'den tekniğe uygun olarak alınan kan örnekleri hematolojik ölçümler için EDTA'lı tüplere, kan serumu için biyokimya tüplerine alındı. Hematolojik olarak kan örneklerinde WBC (White Blood Cell), LYMP (Lymphocyte), RBC (Red Blood Cell), HB (Hemoglobin), HCT (Haematocrit) ve PLT (Platelet) konsantrasyonları ölçüldü. Biyokimyasal parametreler için alınan antikoagulantsız kan örneklerinde Total Protein (TP) ve Albumin (ALB) konsantrasyonları ölçüldü. Aynı serumlardan Haptoglobin (HP), Seruloplazmin (CP) ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ölçüldü. Yapılan çalışmada WBC, LYMP, RBC, HB, HCT, PLT değerlerinde parvoviral enteritis tespit edilen köpeklerde, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca TP, ALB, HP değerlerinde de parvoviral enteritis tespit edilen köpeklerde, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. CP ve CRP konsantrasyonlarında parvoviral enteritis tespit edilen köpeklerde kontrol grubuna göre yüksek değerler tespit edilmesine rağmen istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlenmemiştir. Sunulan çalışma sonuçları dikkate alındığında HP, CP ve CRP'nin Canine Parvoviral enteritiste hematolojik, biyokimyasal ve klinik bulgularla beraber hastalığın teşhis ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut faz proteinleri, C-reaktif protein, Haptoglobin, Parvoviral enteritis, Seruloplazmin,

SUMMARY

EVALUATION OF SOME ACUTE PHASE PROTEINS IN DOG WITH PARVOVIRAL ENTERITIS

In the presented study, a total of 40 dogs aged 0-12 months were used, with 30 dogs showing symptoms of Canine Parvovirus (CPV) infection and testing positive using the Canine Parvovirus (CPV) Ag Rapid Test Kit, forming the study group, and 10 healthy dogs testing negative forming the control group. Blood samples were obtained from the study and control groups using the vena cephalica antebrachii technique for hematological measurements in EDTA tubes and for serum biochemistry measurements in biochemistry tubes. Hematologic measurements of WBC, LYMP, RBC, HB, HCT, and PLT concentrations were measured, while Total Protein (TP) and Albumin (ALB) concentrations were measured for biochemical parameters. Haptoglobin (HP), Seruloplazmin (CP), and C-reactive protein (CRP) concentrations were measured in the same sera. Statistically significant differences were found in WBC, LYMP, RBC, HB, HCT, PLT, TP, and ALB values between dogs with parvoviral enteritis and healthy control dogs. Although CP and CRP concentrations were found to be higher in dogs with parvoviral enteritis than in the control group, no statistically significant differences were found. Based on the results of this study, we believe that HP, CP, and CRP are important parameters in diagnosing and evaluating the prognosis of Canine Parvo viral enteritis along with hematological, biochemical, and clinical findings.

Keywords: Acute phase proteins, Ceruloplasmin, C-reactive protein, Haptoglobin, Parvoviral enteritis

ÖNSÖZ

Günümüzde veteriner kliniklerinde Parvoviral enteritis hastalığı sıkça görülmekte ve hastalığın mortalitesi ve morbiditesi oldukça fazladır. Hastalığın teşhisi klinik bulgular ve hematolojik muayene, hızlı test kitleri ile yapılmaktadır. Bu hastalıkla ilgili birçok farklı tedavi şekilleri uygulanmakla beraber tedavi sonrasında hastalığın durumu ve seyrinin tespiti hematolojik ve biyokimyasal olarak kontrol edilmektedir. Ancak parvoviral enteritisin oluşturmuş olduğu inflamasyonunun derinliğini ve tedavi süresince inflamasyonda yaşanan değişikliklerin belirlenmesi için hematolojik ve biyokimyasal parametreler oldukça yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle beşeri hekimlikle oldukça yaygın olarak kullanılan akut faz proteinleri veteriner sahada kullanılması, oluşan inflamasyonun durumunu tespit etmek açısından önemlidir. Köpeklerde parvoviral enteritisin hastalığında akut faz yanıtın değerlendirilmesi için kanda HP, CP ve CRP parametrelerinin ölçülmesiyle mümkün hale gelecektir. Parvoviral enteritisli köpeklerde HP, CP ve CRP parametrelerinin konsantrasyonlarının belirlenmesinin teşhis, tedavi ve prognozun ortaya konulmasında etkili parametreler olacağını düşünmekteyiz.

Tez çalışması süresince katkılarından dolayı Doç. Dr. Mustafa KABU, Dr. Öğr. Görevlisi Cihat TUNÇ, istatistiksel inceleme sürecindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Fatih BİRDANE'ye, tez çalışmamı destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK)'ne ve vermiş oldukları destek sebebiyle aileme teşekkürlerimi sunarım.

Seren KORKMAZ

Afyonkarahisar

2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
1. 1. Etiyoloji:.....	1
1. 2. Epidemiyoloji:.....	2
1. 3. Patogenez:	3
1. 4. Klinik Belirtiler:	5
1. 5. Laboratuvar Bulguları:	7
1. 5. 1. Hematolojik-Biyokimyasal Bulgular:	7
1. 6. Teşhis:	9
1. 6. 1. Tanısal Görüntüleme:.....	11
1. 7. Tedavi.....	11
1. 7. 1. Sıvı Tedavisi.....	12
1. 7. 2. Antiemetik Tedavi.....	14
1. 7. 3. Antibiyotik Seçimi	15
1. 7. 4. Antiviral Tedavi	16
1. 7. 5. İmmünoterapi	17
1. 8. Akut Faz Yanıt	17
1. 8. 1. Akut Faz Yanıtının Başlatılması	18
1. 9. Akut Faz Proteinleri	18
1. 9. 1. C-reaktif Protein (CRP).....	19
1. 9. 2. Haptoglobin.....	20
1. 9. 3. Ceruloplasmin	21
1. 9. 4. Albümin.....	22
2. MATERYAL ve METOT	23
2. 1. Klinik Muayene ve Etkenin Teşhisi:	23
2. 1. 1. Örneklem ve Kan Analizleri:	23
2. 1. 2. Kan Örneklerinin Toplanması:	23
2. 2. Hematolojik Parametreler:	23

2. 2. 3. Biyokimyasal Parametreler:	24
2. 2. 4. Akut Faz Proteinlerinin Ölçümü:	24
2. 2. 5. İstatistiksel Analizler:.....	24
3. BULGULAR	25
3.1. Tablo 1.....	26
3.2. Tablo 2.....	27
3.3. Tablo 3.....	28
4. TARTIŞMA	28
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	34
6. KAYNAKLAR	35
7.EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALB: Albümin

APP: Akut faz proteinleri

APR: Akut faz yanıt

AT: Antitrombin

CP: Serüloplazmin

CPV: Canine parvo virüs

CRP: C-reaktif protein

FFP: Taze donmuş plazma

FPV: Feline panleukopenia virüs

GCSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

HB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

HP: Haptoglobin

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

LPS: Lipoprotein

LYMP: Lenfosit

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PLT: Platelet

PVE: Parvoviral enteritis

RBC: Eritrosit

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

TNF- α : Tumor nekroz faktör alfa

WBC: White blood cells

TABLÖLAR

		SAYFA
3.1. Tablo	Çalışma ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri konsantrasyonları	26
3.2. Tablo	Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri konsantrasyonları	27
3.3. Tablo	Çalışma ve kontrol grubunun akut faz proteinleri konsantrasyonları	27

1. GİRİŞ

1. 1. Etiyoloji:

Parvo virüsler (Parvoviridae), çeşitli memeli türlerinde hastalığa neden olduğu bilinen küçük, zarfsız, tek sarmallı DNA virüsleridir ve çoğu parvovirüs türe özgüdür (Lamm ve Rezabek, 2008). Parvo virüslerin viral replikasyonu bağırsak kript epitel hücreleri, kemik iliğindeki prekürsör hücreler ve miyokardiyositler gibi hızla bölünen hücrelerde meydana gelir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Viral replikasyon, sağlıklı hücrelerdeki mitozisin hatasına bağlı olarak hücrelerin ölümü ve kaybıyla sonuçlanır (Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). Dünya çapındaki köpeklerde Canine parvovirus tip 2'nin (CPV) üç varyantının (CPV-2a, CPV-2b, CPV-2c) hastalıkta rol oynadığı yüksek morbidite ve mortaliteyle seyrettiği bildirilmiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Bu virüsler çevre şartlarına dayanıklı olmasıyla uzun süre çevrede kalır (5-7 ay) ve her yerde bulunabilirler (Prittie, 2004). CPV-2 mutasyona uğramak için muazzam bir kapasiteye sahiptir, tek baz değişiklikleri sıklıkla fenotipik değişikliklere dönüşür, bu fenotipik değişiklikler, konakçı aralığında değişikliklere ve etkilenen hayvanlarda değişen bağışıklık yanıtlarına neden olur (Martella vd., 2005; Lamm ve Rezabek, 2008). Parvovirüs 1967'de köpeklerde gastrointestinal ve solunum sistemini etkileyen hastalık olarak keşfedilmiş ardından köpeklerin dakika (minute) hastalığı olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, CPV türü, antijenik ve genomik olarak farklı CPV-2'nin ortaya çıkmasından ardından CPV-1 olarak adlandırılmıştır (Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV-1 sığır parvo virüsüyle yakından ilişki ve DNA'larının %43'ünün benzer olmasına rağmen CPV-1, CPV-2' den farklıdır (Schwartz vd., 2002; Ohshima vd., 2004). 1978'de Amerika Birleşik Devletleri'nde bilinmeyen bulaşıcı bir enterit hastalık salgınları rapor edilmiştir. Daha sonra hastalığın etkeni izole edilmiştir ve Parvoviridae genusun yeni bir türü olduğu gösterilmiştir ve bu etken daha sonra CPV-2 olarak adlandırılmıştır (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV'nin kökeni ve evrimi hala tartışılan bir konudur, bazı raporlar feline panleukopenia virüsüyle (FPV) yakından ilişkili olduğunu yapılmış birkaç çalışmanın CPV-2'nin bu virüsten kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüş olmasına rağmen diğer çalışmalar FPV ve CPV-

2 arasındaki üç ila dört nükleotit farkının olduğunu göstermiştir (Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). Köpek popülasyonlarında önceden var olan bağışıklığın olmaması sebebiyle etken hızla yayılmıştır ve 1980’de dünya genelinde hastalığın yaygın olduğu rapor edilmiştir, 1980’lerin başından ortasına kadar, CPV-2’nin iki varyantı oluşurken (CPV-2a ve CPV-2b) 2000’de İtalya’da üçüncü bir varyant (CPV-2c) belgelenmiştir ve o zamandan beri Avustralya hariç tüm kıtalarda etken bulunmuştur (Lamm ve Rezabek, 2008). Bugün CPV-2a ve CPV-2b dünya çapında köpeklerde hastalığa neden olan en yaygın parvo virüs türleri olmasına rağmen CPV-2c köpek popülasyonlarını sahip olduğu yüksek morbidite ve kısa sürede ölümün şekillenmesiyle yüksek derecede virulent olduğu belirtilmiştir (Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). Ayrıca mevcut aşuların CPV-2c’ye karşı etkinliği hakkında önemli tartışmalar vardır (Lamm ve Rezabek, 2008). Üç varyantın da ayırt edilemeyen klinik hastalığa yol açan benzer patojeniteye sahip olduğu düşünülmektedir. Daha da önemlisi CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c suşları, orijinal CPV-2 suşuna kıyasla daha geniş bir konak aralığına sahiptir ve doğal olarak FPV ile aynı hastalık tablosuna neden olabilir (Mylonakis vd., 2016).

1. 2. Epidemiyoloji:

Akut CPV-2 enteritisi herhangi bir cins, yaş veya cinsiyetten olan köpeklerde görülebilir ancak 6 hafta ile 6 aylık arasındaki yavru köpekler enfeksiyona daha duyarlıdır. Yetişkin köpeklerin çoğu ise, doğal enfeksiyon veya aşılama ile hastalığa karşı bağışıklık kazanmıştır ancak immun yetersizliği olan yetişkin köpekler potansiyel olarak hastalıktan etkilenebilir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). CPV’ye karşı bağışıklık, enfeksiyon veya aşılama sonrası uzun ömürlüdür, yavru köpekler yaşamlarının ilk birkaç haftasında annelerinden aldıkları antikolar aracılığıyla enfeksiyona karşı bağışık hale gelir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Yenidoğana aktarılan CPV-2 antikor titresi annenin antikor titresinin %50-60’ı kadardır. Bu nedenle maternal antikor titresi yavrulama, emilen kolostrum miktarı, yavru boyutuna göre annenin serum titresinden belirlenir (Prittie, 2004). Parvo virüse karşı maternal antikorun yarılanma ömrünün yaklaşık 10 gün olmasından dolayı maternal antikor titreleri düştüğü için yavru

köpekler enfeksiyona karşı duyarlı hale gelir (O'Brien, 1994). Yavru köpeklerde parvoviral enfeksiyona yatkınlık oluşturan faktörler; koruyucu bağışıklığın olmaması, bağırsak parazitleri, aşırı kalabalık barınaklar, sağlıksız ve stresli çevre koşullarıdır (Goddard ve Leisewitz, 2010). Hastalığın ırk predispozisyonu ve mevsimsel prevalansı hastalığın önemli coğrafi farklılıklarını oluşturur (Mylonakis vd., 2016). Rottweiler, Doberman Pinscher, American Pit Bull Teriyeri, Labrador Retriever ve Alman Çoban köpeği gibi bazı ırklar CPV enfeksiyonuna yatkındır, ırk predispozisyonunun nedeni belli değildir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Rottweilerlerde kalıtsal immun yetmezlik, ayrıca Rottweiler ve Doberman Pinscherlarda von Willebrand hastalığı bu ırklarda ciddi hastalık belirtilerine karşı artan duyarlılığın nedenleri olarak kabul edilmektedir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Genetik, ırkla ilişkili riskte rol oynuyor gibi görülmese, bazı ırklarda hastalık oluşumundan sorumlu olabilecek uygun aşılama protokollerinin olmaması gibi diğer faktörler göz ardı edilemez (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Yaz aylarında en yüksek hastalık insidansını ve kış aylarında hastalığın dip yapmış olması ile mevsimsel prevalans rapor edilmiştir. Temmuz ve eylül ayları arasında diğer aylara göre daha yüksek hastalık insidansı bildirilmiştir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Öte yandan CPV-2 her yerde bulunur çevrede 1 yıldan fazla yaşayabilir, bu da duyarlı köpeklerin enfekte dışkı, kusmuk veya fomitlere maruz kalmasını sağlar (Mylonakis vd., 2016).

1. 3. Patogenez:

CPV-1'in enfeksiyonu oronasal veya transplental yolla şekillenir. Viral replikasyon lenfatik dokularda ve intestinal epitelde meydana gelir. Çoğu enfeksiyon asemptomatiktir ve çoğu enfekte köpek klinik belirti göstermez. Klinik belirtilerin görüldüğü hayvanlarda ani ölüm, kusma, ishal ve dispne şekillenebilir. CPV-1 enfeksiyonu, 4 haftalıktan küçük yavrularda ölüme ve gebe köpeklerde üreme problemlerine neden olabilir (Lamm ve Rezabek, 2008; Harrison vd., 1992). Histolojik olarak bağırsak kriptlerinde kript hiperplazisi ve intranukleer inklüzyon cisimcikleri ile birlikte bireysel hücre nekrozu vardır. Peyer plaklarında ve timus dahil olmak üzere lenfoid dokularda yaygın nekroz vardır. Miyokardial nekroz ve interstisyel pnömoni sıklıkla gözlenir. İntranükleer

inklüzyon cisimcikleri sıklıkla etkilenen organların içerisinde özellikle kript epitel hücrelerde ve bronşiyolar epitel hücreleri gibi epitel hücrelerinde bulunur (Lamm ve Rezabek, 2008). CPV-2, köpekler arasında fekal-oral yolla (direkt bulaşma) veya feçes ile kontamine olmuş fomitlerle (indirekt bulaşma) oronazal yolla hızlıca yayılır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). İnkubasyon süresi doğal veya deneysel maruziyete göre 4 ila 14 gün arasında değişir ve virüs saçılımı klinik belirtilerin ortaya çıkmasından birkaç gün önce başlar maruziyetten sonra giderek azalır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Virüs replikasyonu, orofarinks, mezenterik lenf düğümleri ve timusun lenfoid dokusunda başlar ve hematogen yolla (enfeksiyondan 3-4 gün sonra) ince barsağın kriptlerine yayılır enfekte hayvanlar virüse maruz kaldıktan 1 ile 5 gün içinde viremik hale gelir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). Vireminin ardından ağırlıklı olarak dil, ağız boşluğu ve özofagus epitelleri, ince barsaklar, kemik iliği, timus ve lenf düğümleri gibi lenfoid dokulara lokalize olur. Virüs dalak, karaciğer, böbrekler ve miyokardiyumdan izole edilir. CPV'nin bu organlardan izole edilmesi sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). CPV-2 ile enfekte aşılammış köpeklerden doğan yavru köpeklerde, yaşamlarının ilk iki haftası içerisinde virüsün kalp kasına tropizmi nedeniyle miyokarditis şekillenir. Yavru köpeklerin çoğunda annelerinden aldıkları antikorlar nedeniyle virüsün kardiyak formu nadiren görülür (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020; Tuteja vd., 2022). Virüs kan dolaşımıyla intestinal mukozaya gelir bağırsak epitel hücreleri Lieberkuhn kriptlerinde olgunlaşır ve kriptlerin germinal epitelinden villuslara göç eder. Bu hücrelerin temel fonksiyonları besin emilimini sağlamaktır. Virüsün Lieberkuhn kriplerini enfekte etmesi, villüslerin tahrip olmasına neden olur (Prittie, 2004; Tuteja vd., 2022). Hızla bölünme yeteneğine sahip bağırsak kriptlerinin bu özelliği sekteye uğrar. Bu durum karakteristik lezyonlara, ayrıca bağırsak emme kapasitesinde bozulmaya ayrıca etkenin oral yolla alınmasından 4-5 gün sonra hemorajik diyare, kusma, şiddetli dehidrasyon/hipovolemi, metabolik asidoz (veya alkaloz) şekillenmesine neden olur (Prittie, 2004; Tuteja vd., 2022). Timusta şekillenen viral enfeksiyon, timik korteksin yıkım ve çökmesine, kemik iliğindeki lökosit prekürsörlerinin yıkımı ile birlikte bu bulgular enfekte hayvanlarda önemli lökopeni ile sonuçlanır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020; Tuteja vd., 2022). Bağışıklığın eksikliği ile birlikte bağırsak bakterilerinin translokasyonundan kaynaklanan

bakteriyemi, tedavi edilmediği takdirde septik şok, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, hiperkoagulopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm geliştirme açısından etkilenen hayvanları yüksek risk altına sokar (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020; Tuteja vd., 2022). Eş zamanlı parazitik, viral veya bakteriyel intestinal patojenler veya stres faktörleri (sütten kesme, kalabalık, hijyenik olmayan çevre) hastalığın şiddetinin artmasına neden olabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). CPV-2 enfeksiyonu sonucu köpeklerde; Eritema multiforme, lökoensefalopati ve porensefali ile periventriküler encephalitis ile birlikte klinik hastalık tablosu kedilerde intrakraniyal apse rapor edilmiştir. (Mazzaferro, 2020).

1. 4. Klinik Belirtiler:

Enteritis ve miyokarditis CPV-2 enfeksiyonunun başlangıcında tanımlanan hastalık bulgularıdır. Miyokardiyal lezyon inflamatuvar bir yanıt olsun veya olmasın multifokal nekroz ve miyofibrillerin parçalanmasıdır. Miyokardiyal hücre çekirdeklerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulunabilir. Miyokarditis, ayrıca son zamanlarda nadiren de olsa görülür enfeksiyon gebelikte veya aşılammamış dişi köpeklerden doğan 8 haftalıktan küçük yavrularda gelişebilir. Bu durumda hastalıktan etkilenen bütün köpekler ya ölür ya da klinik belirtilerin görüldüğü 24 saat içerisinde hastalığa yenik düşerler (Goddard ve Leisewitz, 2010). Akut enteritis ve kusma hastalığın en yaygın formudur ve çoğunlukla 6 ayağa kadar olan yavru köpeklerde görülür (Lamm and Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). İshalin görünümü; yumuşaktan mukoid, sıvı ve hemorajik arasında değişebilir yeşil görünebilir ayrıca bağırsak mukozaya zarının dökülmesi dışkıya kırmızı jelatinimsi bir görünüm vermiş olup kötü kokuludur (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020; Tuteja vd., 2022). Enterositlerin besinlerin emilimini gerçekleştirememesi, sistemik bakteriyemi ve hepatit, muskuler glikojen depolarının tüketilmesi nöroglikopeni ve nöbetlerle birlikte hipoglisemi ile sonuçlanabilir. Buna ek olarak sistemik enflamasyon ve bakteriyemi septik şoka, hipotansiyona ve organ hasarına neden olabilir (Mazzaferro, 2020). Hastalığın başlangıcındaki klinik bulguları nonspesifik olup anoreksi, depresyon, letarji ve vücut sıcaklığının yükselmesi, kusma, dehidrasyonu içerir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro,

2020). Gastrointestinal sistem yoluyla büyük sıvı ve protein kayıpları ciddi dehidratasyon ve hipovolemik şokla ilişkilidir, doku perfüzyonunun bozulmasıyla ilişkili klasik belirtiler mental değişiklikler, uzamış kapiller dolum süresi, taşikardi, zayıf nabız kalitesi/hipotansiyon, soğuk ekstremiteler ve düşük rektal sıcaklığını içerir. Bu belirtiler hastalığa eşlik eden enfeksiyonla, düşük maternal antikör titreleri veya çevresel streslere sekonder olarak humoral bağışıklığın düşmesine hastalığın şiddetinin artmasına neden olur (Prittie, 2004). Fiziksel muayenede abdominal ağrı, akut gastroenteritis veya invaginasyon nedeniyle sekonder olarak bulunur. İnvaginasyon intestinal dismotilite nedeniyle CPV enfeksiyonunda potansiyel ölümcül komplikasyon olarak meydana gelebilir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). İntestinal invaginasyon, abdominal palpasyon, radyografi ve ultrasonografi aracılığıyla teşhis edilebilir. Ardından acil cerrahi müdahale gereklidir, ayrıca nonspesifik radyografik bulgular sıvı ve gaz dolu ince barsak lopları gastroenteritis ile tutarlıdır (Prittie, 2004). CPV ile sağlıklı köpek yavrularının ultrasonografik görünümünü karşılaştıran bir çalışmada; ultrasonografik değişikliklerin hiçbiri CPV enteritisin patognomik görüntüleri olmamasına rağmen gösterge olarak kabul edilen tipik değişiklikler arasında; sıvı dolu atonik ince ve kalın barsaklar, belirsiz duvar katmanları ve düzensiz luminal mukozal yüzeyler ile birlikte veya bunlar olmaksızın duodenal ve jejunal mukozal katmanların incilmesi, geniş duodenal ve/veya jejunal hiperekoik mukozal bölgeler; ve duodenal ve/veya jejunal bölgeler bulunur (Goddard ve Leisewitz, 2010). Viral enfeksiyona bağlı sekonder bağırsak yolu hasarı bakterilerin buraya translokasyonu ardından koliform septisemi, endotoksemi, sistemik enflamasyon, koagülasyon bozuklukları ve septik şok gelişme riskini arttırarak ölüme ilerleyebilen sistemik bir inflamatuvar yanıtın gelişmesine yol açabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022). Bazı vakalarda E. coli ile enfekte köpeklerin akciğerleri ve karaciğerlerinden izole edilmiştir. Pulmoner enfeksiyon sıklıkla respiratory distress sendromuna neden olur ve kronik enfeksiyon süresince yavru köpekler agonal solunumdan muzdariptir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022). Nadiren köpeklerde konjestif kalp yetmezliği, nörolojik belirtiler veya eritema multiforme belirtileri görülebilir (Mylonakis vd., 2016).

1. 5. Laboratuvar Bulguları:

1. 5. 1. Hematolojik-Biyokimyasal Bulgular:

Hematolojik değişikliklerin, kemik iliği ve timus, lenf düğümleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlardaki çeşitli lökosit tiplerinin, hematopoetik progenitör hücrelerinin yıkımından ayrıca iltihaplı gastrointestinal kanalın aşırı derecede artmış immun sistem hücreleri ihtiyacından kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. CPV enfeksiyonu sırasında, lökosit sayısı genellikle azalmış olup en tutarlı bulgu geçici bir lenfopenidir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Anemi, trombositopeni veya trombositoz, pansitopeni, nötrofilik lökositoz ve monositoz da görülebilir (Mylonakis vd., 2016). CPV enteritsinde anemi özellikle de hastalığın ilerleyen aşamalarında görülen nadir hematolojik bulgu değildir. Bunun nedeni muhtemelen eritropoezin baskılanmış olması değil, çünkü virüsün kemik iliğinde üretimini baskıladığı sürenin kısalığına kıyasla dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin uzun bir yarı ömrü vardır. Azalmış hematokritin bağırsak hemorajisi ve rehidrasyon tedavisinin bir kombinasyonunun sonucu olması daha olasıdır. Bu hastalarda oksidatif stres durumuna işaret eden artmış lipid peroksit seviyeleri ve antioksidan enzim konsantrasyonlarındaki değişiklikler de aneminin patogenezinde rol oynayabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV enfeksiyonu ile ilişkili en tutarlı hematolojik bulgu lenfopenidir, ancak panlökopeni ağır vakalarda görülebilir (Prittie, 2004). Çalışmalar, ayrıca kemik iliğinde granülositik, eritrosit ve megakaryositik hücrelerde belirgin bir azalma olduğunu hastalıktan iyileşme döneminde granülositik ve eritrosit hücrelerde hiperplazisinin takip ettiğini göstermiştir ancak bu değişiklikler spesifik değildir ve endotokseminin etkisini yansıtabilir. Bununla birlikte öncü kan hücre dizilerinde görülen ciddi değişikliklere rağmen, erken pluripotent hücrelerin korunduğu görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Doğal olarak meydana gelen enfeksiyonlarda, endojen köpek granülosit kolonistimüle edici faktör (G-CSF) seviyelerinin hayvanın nötropenik olduğu süre boyunca arttığı bulunmuştur. Bu bulgu, G-CSF'nin etkilenen hayvanlarda nötropeni tedavisi olarak kullanılması için değerlendirilmiştir (Mazzaferro, 2020).

CPV enteritisi olan yavru köpeklerde dissemine intravasküler koagülopati olmaksızın hiperkoagülabilité olduğu tespit edilmiştir ve bunun endotel hücreler üzerindeki endotoksin veya sitokin aracılı prokoagülan etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem yoluyla antitrombin (AT) ve albüminin (ALB) kaybının yanı sıra endotoksin aracılı pıhtılaşma aktivasyonunun bir sonucu olarak AT tüketimi ve hiperfibrinojeneminin CPV enteritisinde görülen hiperkoagülabil duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Etkilenen hayvanların adrenal ve tiroid bezlerinin hastalığa verdiği yanıt hayatta kalmak için önemlidir. CPV enteritisli yavru köpeklerde, kliniğe kabulünden 24 ve 48 saat sonra yüksek serum kortizol ve düşük serum tiroksin (T4) konsantrasyonları ölümle ilişkilidir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020). Enfeksiyon kaynaklı serum kimya anormallikleri nonspesifik olarak hipoproteinemi, hipoalbüminemi, hipoglisemi (veya hafif-orta derecede hiperglisemi) içermesine rağmen şiddetli malnütrisyon, sepsisemi ve/veya katekolaminlerin stres kaynaklı aktivasyonu, hipokalsemi ve hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormallikleri arasındaki etkileşimi yansıtır. Ayrıca hipoalbüminemi, total kan kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasına katkıda bulunabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Total magnezyum konsantrasyonunun insanlarda prognostik bir gösterge olduğu bulunmasına rağmen, CPV enteritisinde total ve iyonize magnezyum konsantrasyonları azalmıştır. Bu durum hastalıkla ilişkili bulunmamıştır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). Serum elektroforez profilleri; hipoalbüminemi, hipogamaglobülinemi ve hiper- α_2 -globülinemi göstermiştir. Hastalığın seyri boyunca plazma proteinlerindeki azalma çoğunlukla bağırsak hemorajisinin ardından rehidrasyon kombinasyonundan kaynaklanmaktadır α_2 -globülinlerdeki artış büyük olasılıkla doku hasarı ve enflamasyonla ilişkili lökosit endojen mediatörleri tarafından uyarılan akut faz proteinlerinin (APP) hepatik sentezinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hipoalbüminemi hastane yatış süresinin uzamasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). APP gibi noninvaziv biyomarkırların CPV' nin hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemedeki rolleri son zamanlarda araştırılmış olup CPV'li köpeklerde C-reaktif protein (CRP), haptoglobin (HP) ve seruloplazminin (CP) önemli ölçüde arttığı ve ALB konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmesine rağmen, yalnızca CRP hastalığın şiddeti ve sonucu (sağkalım veya ölüm) ile ilişkilendirilmiştir

(Mylonakis vd., 2016). Plazma lipoproteinleri (LPS), endotoksinlerin biyoaktif kısmına bağlayarak monositleri, makrofajları ve diğer LPS'ye yanıt veren hücrelerin uyarılmasını engeller böylece endotoksine verilen yanıtları kontrol etmek için önemli bir konak mekanizması sağlar. Birçok rapor, kritik durumdaki ve enfekte insanlardaki düşük plazma kolesterolü ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada CPV enteritisinde serum total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinin düştüğü, ancak serum trigliserid seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Hipokolesterolemi, CPV enteritisinin prognostik bir belirteci olarak kullanılabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020). CPV enteritisinde asit-baz dengeleri üzerine yapılan çalışmalar, kusmanın şiddetine (yani hidrojen ve klorür iyonlarının kaybı) veya ishalin kökenine (yani ince veya kalın bağırsak) bağlı olarak yavru köpeklerde asidoz veya alkaloz geliştiğini göstermiştir. Vakaların çoğunda venöz kan pH'sında ve HCO₃'te düşüş görülür, bu da bağırsak kanalından aşırı HCO₃ kaybının neden olduğu metabolik asidoz gelişimini gösterir. Bununla birlikte, CPV enteritisinde görülen metabolik asidoz kolayca düzelir ve kalın bağırsaktaki bakteri popülasyonu tarafından üretilen D-laktat ile prognoz kötüye gitmez (Goddard ve Leisewitz, 2010). Prerenal azotemi de hastalarda görülürken, daha az sıklıkla hipoperfüzyon ve/veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) neden olduğu karaciğer hasarı kendisini karaciğer enzim aktivitelerinde artışla veya hiperbilirubinemi ile gösterilebilir. Yapılan bir çalışmada, PVE'li köpeklerin yaklaşık %50'sinin hafif akut pankreatit (artmış serum köpek pankreatik lipaz immünoreaktivite konsantrasyonu) gösterdiği ve bunun hastanede yatış süresini veya prognozu olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (Mylonakis vd., 2016).

1. 6. Teşhis:

Aşılammamış yavru köpeklerde akut başlangıçlı kusma, ishal, depresyon, dehidrasyon, ateş ve lökopeni gibi CPV enfeksiyonu ile görülen tipik klinik tablo dışında veteriner hekimler glikoz seviyesi, elektrolit değerlendirmesi, WBC sayısı, kan gazı analizi, serum biyokimyası ve idrar analizi gibi teşhis yöntemlerini kullanır. Bu bulgular hastalığa spesifik değildir, ancak bu bulgular hastalıktan şüphe duyulmasına katkıda bulunur kesin

tanı testleri, etkilenen köpeklerin dışkısında CPV'nin teşhisini, serolojii, nekropsiyi ve histopatolojiyi içerir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022). CPV-2 ile enfeksiyondan sonraki 3 gün içinde hayvanlar dışkılarıyla virüs saçabilir ve en yüksek saçılım enfeksiyondan 4 ila 7 gün sonra gerçekleşir. Viral saçılma ve hastalığın tespitinin doğru yapılması, bulaşıcı hayvanları izole ederek hayvan hastanelerinde, barınaklarda ve yetiştirme yerlerinde hastalığın yayılmasının önüne geçmek oldukça önemlidir. Çünkü dışkı enzimine bağlı immünoabsorbent test (ELISA) yöntemi ile pozitif veya negatif test sonucu olan köpeklerde klinik belirtiler benzerdir. CPV-2 enfeksiyonunu tespit etmek için kullanılan yöntem bu nedenle yaygın olarak erişilebilir ve hastalığa duyarlı olmalıdır (Mazzaferro, 2020). Dışkıda CPV antijenini tespit etmek için mevcut yöntemler arasında elektron mikroskopisi, viral izolasyon, dışkı hemaglutinasyonu, lateks aglutinasyonu, zıt yönlü immünoelektroforez, immünokromatografi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bulunmaktadır. PCR tabanlı yöntemlerin, özellikle de gerçek zamanlı PCR'in, geleneksel teşhis yöntemlerinden daha hassas olduğu gösterilmiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Kesin tanı, ELISA, PCR, elektron mikroskopisi, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonunu içeren çeşitli tespit yöntemleri kullanılarak dışkıda veya orofaringeal swap örnekleriyle virüs partiküllerinin tespit edilmesiyle konulur. Virüsün tespiti için DNA bazlı PCR yöntemleri en hassas ve spesifik olarak kabul edilmektedir, ancak her klinikte hemen hemen mevcut değildir. Elektron mikroskobu, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonu gibi diğer teşhis yöntemleri yalnızca laboratuvarlarda sınırlı olarak bulunur ve daha kolay bulunabilen ELISA veya PCR yöntemleri kadar hassas değildir (Mazzaferro, 2020). CPV ilk taraması ve saptanması için en yaygın yöntem, PCR gibi moleküler yöntemlerle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde duyarlılığa sahip, ancak orta ila düşük özgüllüğe sahip ELISA'nın kullanılmasıdır (Decaro ve Buonavoglia, 2012). Fekal ELISA testinin yanlış negatif olabilmesinin birçok nedeni vardır. Fekal CPV viral yükünün araştırılması, serum antikor titrelerinin değerlendirilmesi ve klinik belirtilerin teste kadar geçen sürenin araştırılması, karşılaştırılmış fekal ELISA testi yanlış negatif çıkan köpekler, fekal ELISA ile CPV pozitif çıkan köpeklere kıyasla daha düşük fekal viral partiküllerini içermiş, köpeklerin dışkılama sıklığı azalmış ve serum antikor titreleri daha yüksek çıkmıştır (Proksch vd., 2015). ELISA yöntemleriyle pozitif test sonucunun çıkabilmesi için dışkı örneklerinde miligram dışkı başına en az 10^6 DNA kopyası içermesi gerekir. Gastrointestinal sistemdeki CPV antikorları virüs partiküllerini tutabilir ve

ELISA ile tespit için kullanılamaz hale getirebilir. Kusma ve ishal gibi klinik belirtileri olan her yavru köpekte CPV için dışkı testi yapılmalıdır. Bu klinik belirtileri gösteren hayvanların dışkı ELISA testi negatif çıkarsa ve yetiştirme kulübelerindeki veya barınaklardaki diğer hayvanlara hastalığı bulaşma endişesi varsa, PCR ile ek test yapılması düşünülmelidir (Mazzaferro, 2020).

1. 6. 1. Tanısal Görüntüleme:

CPV'den etkilenen hayvanlar için tanısal görüntüleme abdominal radyografi veya ultrasonografi, sıvı ve gaz dolu bağırsak halkaları, hipomotil bağırsaklar ve mukozal katmanların incilmesi gibi büyük ölçüde spesifik olmayan değişiklikleri tespit eder. Hastalığın erken dönemlerinde, karın radyografileri normal görünebilir, daha sonra ince bağırsakta gaz veya sıvı distansiyonu ile ileusun radyografik belirtileri gelişebilir. Radyografi, bağırsakta yabancı cisimlerin varlığını değerlendirmede önemli bir teşhis yöntemi iken ultrasonografi, antiemetik ilaçların uygulanmasına rağmen devam eden rahatsızlığı veya şiddetli kusması olan hayvanlarda gastrointestinal yabancı cisim, obstrüksiyon, peritoneal efüzyonun veya intussusepsiyon gibi diğer kusma ve ishal nedenlerini ekarte etmek için yararlıdır. Ayrıca ultrasonografik anormalliklerin derecesi, CPV'li köpeklerde hastalığın ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020a).

1. 7. Tedavi

Köpek parvoviral enteritisinde tedavi yapılmayan hayvanlar %9,1 gibi düşük bir yaşama oranıyla ilişkilendirilirken, tedavi ile birlikte %64 veya daha yüksek bir yaşama oranı elde edilmektedir. CPV enteritisi için etkene özgü bir tedavi bulunmadığından, hastalığın tedavi yönetimi destekleyici bakımla yapılmaktadır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Genel olarak, klinik belirtilerdeki iyileşme genellikle lökosit sayısındaki artışa karşılık gelir. Ancak aspirasyon pnömonisi, devam eden hipoglisemi, ödemle birlikte hipoalbüminemi veya intussusception gibi olumsuz durumların

şekillenmesi daha yüksek morbidite ve hastanede kalış süresinde artışa neden olabilir (Mazzaferro, 2020). Hastalığın en iyi kabul görmüş yönetimi kristaloid sıvılar, sentetik ve doğal kolloidler, hipoglisemi ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, kombinasyon antimikrobiseller, antiemetikler, analjezikler, enteral beslenme desteği, antelmintikler ve antiviraller ile agresif tedaviyi gerektirir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022).

1. 7. 1. Sıvı Tedavisi

Dehidrasyonu tedavi etmek, dolaşımdaki kan hacmini yeniden sağlamak ve elektrolit ve asit-baz bozukluklarını düzeltmek için sıvı tedavisi, ciddi şekilde etkilenen yavru köpeklerin tedavisinin temel dayanağıdır. Bu hastalarda sıvı tedavisi karmaşık olabilir ve elektrolit ve asit-baz durumuna ek olarak fiziksel muayeneye de dikkat edilmelidir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). Antiemetikler ve gastroprotektan ajanlar gibi sıvı kaybını en aza indiren, analjezi ve beslenme sağlayan ve antibiyotiklerle ikincil bakteriyel enfeksiyonu önleyen yardımcı tedaviler de hastanın en iyi sonucu alması için önemli faktörlerdir (Mazzaferro, 2020). Kateterin kusmuk ve dışkı ile yüksek kontaminasyon riski nedeniyle juguler kateter yerleştirilmesi tercih edilir. Juguler kateter yerleştirilmesi sadece intravenöz sıvıların uygulanmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda glikoz, asit-baz ve elektrolit takibi için kan örneği alınması için tekrarlanan perkütan ven ponksiyonu ihtiyacını ortadan kaldırır. Köpeğin prosedürü tolere edebilmesi koşuluyla, çok lümenli bir kateter ile aseptik juguler ven kateterizasyonu, periferik ven erişimine kıyasla daha iyi bir venöz erişim seçeneği olabilir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020). Hipovolemik hastaların çoğunda, intraosseöz erişim, juguler kateter yerleştirme ile aynı derecede başarı ile daha hızlı olabilir ve resüsitasyon stratejileri sıvı hacmine başlama zamanı açısından dikkate alınmalıdır. Gerektiğinde, intravenöz olarak uygulanabilen herhangi bir sıvı, intraosseöz kateter yoluyla da uygulanabilir yeni bir damara erişim sağlanana kadar intraosseöz kateter çok tatmin edici bir alternatiftir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020). İzotonik kristaloid solüsyonlar hafif dehidrasyonu tedavi etmek için subkutan veya intraperitoneal olarak uygulanabilir. Ancak bu, periferik vazokonstriksiyonu ve ciddi lökopenik hastalarda enfeksiyon riski

nedeniyle dolaşım tehlikesi karşısında kontrendikedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Subkutan sıvılar, belirgin dehidrasyon, hipoperfüzyon ve kusma/ishale bağlı devam eden sıvı kayıpları olan köpeklerde yeterli intravasküler hacmi geri kazandırmada etkisizdir. Dehidre ve/veya lökopenik yavru köpeklere deri altından verilen sıvılar, uygulama bölgesinde deri altı enfeksiyonlara ve deri dökülmesine yol açarak klinik tabloyu daha da kötüleştirebilir (Prittie, 2004). İlk tercih edilen sıvı, izotonik olan dengeli bir elektrolit çözeltisidir (Laktatlı Ringer Çözeltisi) sıvı açığı mümkün olan en kısa sürede (1-6 saat içinde) tamamlanmalıdır (Goddard ve Leisewitz, 2010). Yavru köpekler, devam eden iştahsızlık, kusma ve ishal nedeniyle hipokalemi ve hipoglisemi geliştirmeye eğilimlidir. Şiddetli hipokalemi, derin kas zayıflığı, gastrointestinal ileus, kardiyak aritmiler ve poliüri ile sonuçlanabilirken kusmayla birlikte şekillenen hidroklorik asit kaybının derecesi hipokloremik metabolik alkaloz gelişmesine neden olabilir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Hastanın ihtiyacına göre serumlara potasyum klorür eklenmelidir. Normal kardiyak fonksiyon üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden uygulanan potasyum klorür miktarı hesaplanmalı ve klinisyen serum hızının 0,5 mEq/kg/h' yi geçmediğinden emin olmalıdır (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010). Hipoglisemi için serum glikoz konsantrasyonu sık sık izlenmeli ve gerektiğinde takviye edilmelidir. Serum glukoz seviyesi 60 mg/dL'nin altına düşerse, intravenöz (veya intraosseöz) dekstroz bolus (1–2 mL/kg %25 dekstroz) uygulanmalı, ardından kristalloid sıvılara %2.5 ila %5 dekstroz ilave edilmelidir (Prittie, 2004; Mazzaferro, 2020). Köpek yavrularında sıklıkla bağırsak villuslarının yıkımına bağlı olarak ciddi bir protein kaybettiren enteropati gelişir bu nedenle toplam protein 35 g/L'nin (albümin <20 g/L) altına düştüğünde protein olmayan bir kolloid (hetastarch veya dekstran 70) tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ancak endojen hepatik ALB, üretiminin baskılanmasını önlemek için aşırı kolloidal tedaviden kaçınılmalıdır (Goddard ve Leisewitz, 2010). ALB ayrıca serbest radikallerin temizlenmesine ve ilaç taşınmasına katkıda bulunur ve CPV'li yavru köpeklerde ALB replasmanını gerekli kılar. ALB, taze veya taze donmuş plazma veya konsantre ALB ürünlerinden elde edilir serum ALB konsantrasyonunu 0,5 g/dL artırmak için yaklaşık 20 mL/kg plazma uygulanmalıdır daha fazla onkotik destek gerekirse, klinisyenin tercihine bağlı olarak hidroksietil nişasta (20–30 mL/kg/gün) uygulanabilir (Mazzaferro, 2020). Diğer taraftan sentetik kolloidler (%6 hetastarch), daha iyi bir onkotik destek sağladıklarından (günlük kristalloid hacminde

%40-60 azalma sağlayarak) ve daha uygun fiyatlı oldukları için doğal kolloidlerden daha iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Sentetik kolloidlerin, von Willebrand faktörü, faktör VIII, trombosit fonksiyonu ve fibrin polimerizasyonunu olumsuz etkileyebileceği bildirilmiş olsada 20 mL/kg'ı aşmayan günlük bakım oranı alan hayvanlarda klinik olarak ilgili kanama eğilimi belgelenmemiştir (Mylonakis vd., 2016). CPV tedavisinde kan ürünlerinin rolü tartışmalıdır. Hemorajik diyare veya eşzamanlı endoparazitizm nedeniyle sekonder anemisi olan ve anemiye katkıda bulunulabilecek klinik belirtiler gösteren hastalar, paketlenmiş kırmızı kan hücreleri veya tam kan ile tedavi edilebilir (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV enteritisinin tedavisinde dolaşımdaki virüsü nötralize etmeye ve bununla ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtı kontrol etmeye yardımcı olabilecek onkotik bileşenler (ALB), immüno globulinler ve serum proteaz inhibitörleri sağlama yeteneği nedeniyle taze donmuş plazma (FFP) transfüzyonu önerilmiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Bununla birlikte, FFP'nin hasta ALB konsantrasyonlarını desteklemek için zayıf bir araç olduğu, plazma ALB küçük bir artış elde etmek için çok büyük hacimlerde plazmanın gerekli olduğu, sınırlı sayıda bulunabileceği, pahalı olduğu ve nispeten düşük onkotik basınca sahip olduğu gösterilmiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon ve transfüzyon reaksiyonları, etkinlik eksikliği ve kolayca bulunabilen sentetik kolloidler ile ilgili endişeler nedeniyle, FFP, hastanın kolloid onkotik basıncını veya serum ALB konsantrasyonunu artırma tedavisi olarak önerilmemektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV sırasında şiddetli anemi gelişirse tam kan (20 mL/kg, 4 saat içinde) veya paketlenmiş kırmızı kan hücreleri tercih edilir (Mylonakis vd., 2016).

1. 7. 2. Antiemetik Tedavi

CPV'li hastalarda, sıvı tedavisi ve enteral beslenmeye ek olarak antiemetik kullanımı kusmayı azaltmada önemlidir. CPV enteritisi olan yavru köpeklerde antiemetik kullanımını araştıran prospektif bir çalışma, antiemetik almayan hastalarda hastanede kalış süresinin arttığını belgelemiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mazzaferro, 2020). CPV enteritisli köpeklerde, kusmaya büyük olasılıkla bağırsak kript hücrelerinin yıkımı, anormal bağırsak motilitesi ve endotoksin kaynaklı sitokin kaskadının aktivasyonuna

neden olur. Bu da lokal irritasyona emetik merkezin ve kemoreseptör trigger zone merkezinin aktivasyonuna yol açar. Devam eden kusmalar ciddi sıvı ve elektrolit kaybına yol açar, beslenme desteğini engeller ve ağızdan ilaç verilmesini engeller (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV enteritisinde en sık kullanılan antiemetik ilaçlar metoklopramid, proklorperazin ve ondansetrondur (Goddard ve Leisewitz, 2010). Metoklopramid, kemoreseptör tetik bölgesini bloke eden, üst intestinal bölgesinin hareketliliğini uyaran ve koordine eden alt özofagus sfinkterindeki basıncı artıran bir dopaminerjik antagonisttir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Metoklopramid 1.0–2.0 mg/kg/24 saat oranında tavsiye edilir, ancak invaginasyon riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022). Proklorperazin, kemoreseptör tetikleme bölgesinin uyarılmasını da sınırlayan bir fenotiyazin türevidir ve genellikle 4-6 saatte bir 0.1 mg/kg IV dozunda verilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Tuteja vd., 2022). Ondansetron ve dolasetron periferik ve merkezi olarak kusmayı önleyen bir 5-HT₃ reseptörü antagonistidir, tekrarlayan kusmalarda başarıyla kullanılabilir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016). Ondansetron, metoklopramidten daha etkili bir antiemetik ilaç olarak kabul edilir (Tuteja vd., 2022). Bir nörokinin₁ reseptörü antagonisti olan maropitantın yakın tarihli ortaya çıkışı, köpeklerde antiemetik tedavinin etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır. Maropitanın CPV'deki etkinliği henüz tam olarak değerlendirilmemiş olsa da, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, maropitanın merkezi veya periferik emetik yolların uyarılmasından kaynaklanan kusmayı önlemede etkili olduğu, metoklopramid veya ondansetronun ise sırasıyla merkezi veya periferik uyarılmadan kaynaklanan kusmayı önlediği, ancak her ikisini birden önlemediği gösterilmiştir (Mylonakis vd., 2016). Antiemetikler bu hastalığın tedavisinde kesinlikle endikedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

1. 7. 3. Antibiyotik Seçimi

CPV enteritisi olan yavru köpekler, intestinal villöz hasarı ve koruyucu bağışıklık fonksiyonunun olmaması nedeniyle bakteriyel translokasyon açısından yüksek risk altındadır. CPV enteritisli septik hastalarda, çeşitli bakteriler (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella spp.*) izole edilmiştir (Mazzaferro, 2020). Çalışmalar

birbirleriyle çelişkili olsa da klinisyen, antibiyotik tedavisinin endotoksin salınımını artırabileceği ve devam eden herhangi bir sistemik inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebileceği gerçeğinin farkında olmalıdır. Ayrıca, antibiyotik tedavisi *Clostridium perfringens*'in aşırı çoğalmasına yol açarak kanlı ishale neden olabilir. Akyuvar sayısı normal olan hafif derecede etkilenmiş köpeklerde agresif kombinasyon antibiyotik tedavisi gerekmez (Prittie, 2004). Geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerin parenteral uygulaması, mukozal bariyerin bozulması eşzamanlı nütropeni ile ilişkili septisemi riski nedeniyle şiddetli CPV'li köpeklerde gereklidir (Mylonakis vd., 2016a). Ampisilin (22 mg/kg) veya sefazolin (22 mg/kg) gibi β -laktam antibiyotikler ile birlikte aminoglikozitlerden gentamisin (2.2 mg/kg) önerilir. Ayrıca enrofloksasin, gram negatif bakterilere karşı etkili bir başka florokinolondur ve 5 mg/kg q12 saat oranında verilebilir (Tuteja vd., 2022). Aminoglikozidler akut böbrek yetmezliğine neden olabilir sadece iyi hidrasyona sahip hastalarda uygulanmalıdır. Enrofloksasin genç, büyümekte olan köpeklerde kıkırdak anormalliklerinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Prittie, 2004). Metronidazol (10 güne kadar her 12 saatte bir ağız yoluyla 15–20 mg/kg), protozoon tespit edilen vakalarda endikedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

1. 7.4. Antiviral Tedavi

CPV-2 için spesifik bir antiviral tedavi, onaylanmadığından nadiren uygulanmaktadır (Tuteja vd., 2022). İnsan gripinin tedavisi için kullanılan bir antiviral ilaç olan Oseltamivir, CPV enteritisi olan yavru köpeklerde çalışılan bir nöraminidaz inhibitörüdür (Mazzaferro, 2020). Oseltamivir'in CPV-2 enfeksiyonunu tedavi etmedeki rolü spekülatif olmaya devam etmektedir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (Tuteja vd., 2022). İnterferonlar, virüs replikasyonunu etkilemenin yanı sıra çeşitli hücresel ve bağışıklık fonksiyonlarını modüle etme yeteneğine sahiptir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Olası bir antiviral tedavi olarak interferonların rolü, CPV enteritisi olan köpekler de araştırılmıştır. Rekombinant kedi omega interferonunun (3 gün boyunca 1-5x10⁶ IU/kg/gün IV) ateş, kusma, diyare ve mortalite insidansını azalttığı ve iştahı iyileştirdiği gösterilmiştir (Mazzaferro, 2020). CPV-2 ile enfekte olmuş köpeklerde asiklovirin etkinliği incelenmiştir; çalışmada köpekler 3 gruba ayrılmıştır grup I'deki köpekler 20

mg/kg intravenöz asiklovir alırken, grup II'deki hayvanlara herhangi bir tedavi uygulanmamış, grup III'deki hayvanlar ise kontrol grubunu oluşturmuştur grup I'deki hayvanların üzerindeki asiklovirin etkisi köpeklerde CPV-2 replikasyonunun başarılı bir şekilde önlendiğini göstermiştir (Tuteja vd., 2022).

1. 7. 5. İmmünoterapi

G-CSF kemik iliği stromal hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar/monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen bir sitokindir ve etkileri arasında kemik iliğinin depolama havuzundan granülositlerin salınması, nötrofil olgunlaşma süresinin kısalması ve granülopoezin artması yer alır. İnsan G-CSF (hG-CSF) ve G-CSF kemik iliği stimülasyonunu ve nötrofil salınımını teşvik ettiği araştırılmıştır. Çalışma, rekombinant hG-CSF kullanımının parvovirüs ile enfekte küçük bir köpek yavrusu popülasyonunda nötrofil sayısını iyileştirdiğini göstermiş olsa da, diğer çalışmalar nötrofil sayısında, hastanede kalış süresinde veya hayatta kalmada herhangi bir gelişme göstermemiştir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020). Yapılan iki çalışma, G-CSF'nin (günde bir kez 5 mg/kg rekombinant G-CSF) akyuvar ve nötrofil sayısının yanı sıra monosit ve lenfosit sayısının istatistiksel olarak artırmada etkili olduğunu göstermiştir bu bulgulara rağmen, G-CSF kullanımı hastayı iyileştirmeyebilir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020).

1. 8. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (APR); enfeksiyon, travma, neoplazi, inflamasyon ve strese kaynaklanan doku hasarına ve toplu reaksiyonlara verilen bir terimdir (Cray, 2012). APR, enflamasyonun erken aşamalarında canlının hayatta kalmasından sorumlu olan doğuştan gelen savunma sisteminin bir parçası olarak kabul edilir. Edinilmiş bağışıklık tepkisinden önce meydana gelir (Cerón vd., 2005). Akut faz yanıt ateş, lökositoz, kan kortizolünde artış ve tiroksin konsantrasyonlarında azalma, metabolik değişiklikler (yani, lipoliz, glukoneogenez, kas katabolizması) ve azalmış serum demir ve çinko konsantrasyonları dahil olmak üzere bir dizi farklı sistemi etkiler (Cerón vd., 2005). Bu sistemik yanıt

homeostazı yeniden sağlamak, iyileşmeyi desteklemek amacıyla doğuştan gelen bağışıklık savunma sisteminin bir parçası olarak hareket eder (Cray, 2012).

1. 8. 1. Akut Faz Yanıtının Başlatılması

APR, hasarlı dokudaki belirli kimyasal yapılar veya enfeksiyöz ajanlar bu birinci basamak savunma hücreleri tarafından tespit edilmek üzere doku hasar bölgesindeki doku makrofajları, kan monositleri ve dendritik hücreler tarafından APR başlatılır (Cray, 2012). Bu hücreler hızlı bir aktivasyona uğrayarak birincil sitokinlerin interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) üretimine yol açar ve bu da sadece APR'yi tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda tepkiyi hızla artırmak için etkilenen bölgeye ek hücrelerin kemotaktik olarak toplanmasına neden olur (Cray, 2012). Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, TNF- α ve IL-1 karaciğerde APP sentezinin başlıca mediatörleridir (Murata vd., 2004). Bu sitokinler esas olarak makrofajlar tarafından salınmakla birlikte çeşitli dış veya iç uyaranlara yanıt olarak diğer hücreler tarafından da salınmaktadır (Murata vd., 2004). Enflamasyon, enfeksiyon veya doku yaralanması, immün sistem hücreleri tarafından sitokin salınımını tetikler ve böylece APP sentezi indüklenir (Murata vd., 2004). Enflamatuvar uyaranlar, farklı sitokin üretimi ile sonuçlanabilir ve bazı sitokinlerin yokluğu APR'nin oluşmamasına neden olabilir (Cray, 2012).

1. 9. Akut Faz Proteinleri

APR, pozitif APP veya negatif APP olarak gruplandırılan 200'den fazla proteinde değişikliklere neden olabilir (Cray vd., 2009). Başlıca APP üretim alanı karaciğerdir. Özellikle APP ekspresyonunun indüksiyonu hepatositlerde meydana gelir APP'nin diğer dokularda da üretildiği kaydedilmiştir (Cray, 2012). Tanım olarak, bu proteinler hastalık sürecinde uyarılan proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak serum konsantrasyonlarını > %25 oranında değiştirir (Eckersall ve Bell, 2010). APP olarak adlandırılan plazma proteinlerinin bazılarının konsantrasyonu enflamasyon sırasında azalır bunlar negatif

APP olarak adlandırılıp, ALB veya transferrini içerir. Enflamasyon sırasında artan APP'ler ise pozitif APP'ler olarak adlandırılır. Örneğin; CRP, serum amiloid A , HP, alfa-1-asit glikoprotein, CP ve fibrinojendir (Cerón vd., 2005). Major APP, 10 ila 1000 kat artan proteinleri temsil eder. Normal hayvanlarda çoğu ihmal edilebilir konsantrasyonlara sahiptir majör APP, genellikle uyarının 24-48 saati içinde hızlı artışlarla enflamasyona ilk yanıt veren proteinlerdir (Eckersall ve Bell, 2010; Cray, 2012). Orta seviyeli APP, majör APP'den daha yüksek bazal seviyelere sahiptir. 5 ila 10 kat artar ve pik seviyeleri, uyarıdan 3 veya daha fazla gün sonra ortaya çıkar (Eckersall ve Bell, 2010; Cray, 2012). Minor APP, genellikle iki kattan daha az artışlarla yavaşça artar (Eckersall ve Bell, 2010; Cray, 2012). Hastalığın kantitatif biyobelirteçleri olarak APP'ler, genel sağlık taramasının yanı sıra tanı, prognoz ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilir (Eckersall ve Bell, 2010). Son on yılda akut faz proteinleri, insan ve veterinerlik tıbbında enflamasyonun biyo belirteçleri olarak daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. APP; enflamasyon, enfeksiyon, neoplazi, stres ve travma ile artabileceğinden değerli biyo belirteçler olduğu gösterilmiştir (Cray, 2012). Bu biyobelirteçler, enflamasyonun oldukça hassas göstergeleridir ancak özgüllükleri yoktur ve APP yanıtında önemli tür farklılıkları vardır (Eckersall ve Bell, 2010).

1. 9. 1. C-reaktif Protein (CRP)

Canine CRP, her biri 20 kD'lik 5 alt birimden oluşan 100 kD'lik bir moleküler ağırlığa sahiptir. Bu protein, tespit edilen ilk APP'dir (Cerón vd., 2005). CRP, Streptococcus pneumoniae ile enfekte olmuş insan ve insan olmayan primatların kanında tespit edilmiş olup, insanlarda enflamasyonun ve doku hasarının son derece hassas sistemik bir belirteci olarak tanımlanmıştır (Cerón vd., 2005; Cray, 2012). Bakterinin "C" fraksiyonunun (C polisakkarit) CRP ile reaksiyona girdiği bulunmuştur (Cerón vd., 2005; Gruys vd., 2005; Cray, 2012). CRP, pentamerik bir yapı oluşturmak için birbirleriyle birleşen beş alt birimden oluşur (Cerón vd., 2005; Gruys vd., 2005; Cray, 2012). CRP, enfeksiyona karşı korunmada, hasarlı dokunun temizlenmesinde, oto immünizasyonun önlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli roller oynar (Murata vd., 2004). Kompleman ve fagositozu aktive etmek için bakteriler, mantarlar ve parazitler üzerinde

bir opsonin bağlayıcı polisakkarit kalıntısı görevi görür (Cray, 2012). Köpek gibi bazı türlerde CRP önemli bir APP'dir ve serum konsantrasyonları; babesiosis, leishmaniosis, leptospirosis, parvovirüs enfeksiyonu ve E. coli endotoksemisi gibi bir dizi bulaşıcı hastalığın bir parçası olarak konsantrasyonları <1 mg/L'den >100 mg/L'ye hızla yükselir (Eckersall ve Bell, 2010). CRP'nin ayrıca sitokinlerin indüklenmesiyle sonuçlandığı ve Fc-gama reseptörleri ile etkileşime girdiği, CRP'nin adaptif bağışıklık tepkisinde de etkileşimli olduğu hipotezini harekete geçirdiği belirtilmiştir (Cray, 2012). Benzer şekilde, artrit ve lenfomalı köpeklerde CRP'de büyük artışlar bulunabilir ayrıca orta derecede artmış konsantrasyonlar köpek inflamatuvar bağırsak ve hematolojik hastalık ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Eckersall ve Bell, 2010). Çeşitli mikroorganizmalara, dejenere olan hücrelere ve hücre kalıntılarına doğrudan bağlanır ve klasik Clq yolu ile komplemanı aktive eder ve opsonin gibi davranır (Gruys vd., 2005). Farelerin önemli bir APP'si olan serum amiloid P'nin biyolojik fonksiyonları ve CRP ile yapısal benzerlikleri olduğu düşünülmektedir (Cray, 2012). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde köpek CRP'si insan CRP'sine benzer. Proteinler arasındaki temel fark, köpek CRP'sinin 5 alt biriminden 2'sinin glikosile edilmiş olmasıdır, bu da köpek ölçümleri için insan CRP'sine karşı geliştirilmiş antikorların kullanılmasının zorluklarını kısmen açıklayabilir (Cerón vd., 2005).

1. 9. 2. Haptoglobin

HP 2a ve 2b alt birimlerinden oluşur farklı alt tipleri vardır ve bunlar türlere göre değişebilir HP hem memelilerde hem de balıklarda bulunurken, tavuklarda ve PIT54 adı verilen başka bir hemoglobin bağlayıcı proteinin tanımlandığı kurbağalarda bulunmaz (Cray, 2012). Bir alfa-globulin bileşeni olan HP, plazmada toksik ve proinflamatuvar olan serbest hemoglobini bağlar, hemolizle ilişkili oksidatif hasarı azaltır. Anti inflamatuvar özelliklere sahiptir ve lökositlerin hücre membranlarındaki ana reseptörleri temsil eden CD11b/CD18 integrinlerine bağlanır. Ayrıca HP eksikliği olan farelerde, böbrekte yüksek seviyelerde hemoglobin biriktiği tespit edilmiştir (Murata vd., 2004, Gruys vd., 2005b; Cray, 2012b). Bu HP-hemoglobin kompleksi CD163 reseptörü aracılığıyla makrofajlar tarafından fagosite edilir (Cray, 2012). Pozitif bir akut faz proteinini temsil etmesine

rağmen, miktarı masif eritrolizde azalabilir ve hemolitik durumlarda, hemoglobin ile belirlenmesi güvenilir olmayan sonuçlar verebilir (Gruys vd., 2005). HP granülosit kemotaksisi, fagositoz ve bakterisidal aktivite üzerinde inhibitör etkiye sahiptir HP mast hücre çoğalmasını engelleyebilir, epidermal Langerhans hücrelerinin (derinin antijen sunan hücreleri) kendiliğinden olgunlaşmasını önleyebilir veya T hücre çoğalmasını baskılayabilir (Murata vd., 2004). Bu APP, köpeklerde kortikosteroidlerin etkilerine karşı özellikle hassastır. Kortikosteroidlerle tedaviden sonra veya doğal olarak hiperadrenokortisizmi köpeklerde yüksek HP seviyeleri bulunur bu durum HP testinin yanlış yorumlanmasına ayrıca APP'nin inflamasyonun izlenmesinde kullanılmasını engellemektedir (Eckersall ve Bell, 2010). Hayvanlarda HP için yapılan testler genellikle HP'nin hemoglobin için doğal afinitesini kullanan spektrofotometri yoluyla yapılır. Hayvan HP ile çapraz reaktivite gösteren insan HP için immünoassayler de mevcuttur ancak yaygın olarak uygulanmamaktadır (Cray, 2012).

1. 9.3. Ceruloplasmin

Köpeklerdeki pozitif APP'lerden biri olan CP bir a₂-glikoproteindir. Köpek veya kedi CP'sinin yapısı hakkında herhangi bir rapor olmamasına rağmen, insan CP'si üzerine yapılan çalışmalar, molekül başına 8 bakır atomuna karşılık gelen yaklaşık %0,34 bakır içeren 151 kD moleküler ağırlığa sahip mavi bir protein olduğunu göstermiştir. Ayrıca, heksosamin, heksoz ve nöraminik asit içerir (Cerón vd., 2005). CP öncelikle karaciğerde sentezlenir, ancak ekstrahepatik bölgelerde de sentezlenir. Solunum yolu epiteli akciğerdeki başlıca CP kaynağıdır (Murata vd., 2004). CP, serbest serum bakırının çoğunu bağlar (Cray, 2012). CP ayrıca toksik ferröz demiri toksik olmayan ferrik formuna oksitleyen, bakır içeren bir ferroksidazdır. Dokuları demir aracılı serbest radikal hasarından korur ve çeşitli antioksidan ve sitoprotektif aktivitelerde yer alır (Murata vd., 2004). Bu biyobelirtecin miktar tayini için ELISA tabanlı testler mevcuttur (Cray, 2012). CP, endotele bağlanan nötrofillerin sayısını azaltarak ve peroksitein hücre dışı temizleyicisi olarak hareket ederek, anti inflamatuvar bir ajan olarak hareket edebilir (Murata vd., 2004). Köpek serumunda CP ölçümü için p-fenilendiamin PPD-oksidadz aktivitesine dayanan manuel ve otomatik yöntemler bildirilmiştir. CP analizleri ile ilgili

temel sorunlardan biri, CP konsantrasyonlarını standardize etmek için ticari olarak temin edilebilen referans materyallerin bulunmamasıdır.

1. 9. 4. Albümin

ALB kanda en fazla bulunan proteindir. Sağlıklı köpek ve kedilerin plazmasındaki proteinin %35-50'sini oluşturur. Plazma ozmotik basıncının yaklaşık %75'inden sorumlu olan ve gerektiğinde hayvanın kendisi tarafından kullanılabilen ALB önemli bir amino asit kaynağıdır (Cerón vd., 2005; Cray, 2012). ALB, enflamatuvar yanıt sırasında konsantrasyonu %25'ten daha fazla azaldığı için negatif bir akut faz protein biyobelirtecidir (Schmidt ve Eckersall, 2015). Ayrıca pozitif APP sentezinde, ilgili amino asitlerin kullanılmasıyla birlikte APR sırasında kan konsantrasyonu azalan en önemli negatif APP'dir (Rosa ve Mestrinho, 2019). ALB sentezindeki azalmanın, kullanılmayan amino asit havuzundaki aminoasitler yerine pozitif APP ve diğer önemli inflamasyon araçlarını oluşturmak için kullanılmasına olanak tanıdığı varsayılmaktadır (Cray vd., 2009). Neredeyse tüm hayvan türlerinde albümin, APR sırasında kan konsantrasyonunda azalır böbrek veya gastrointestinal hastalıklarda meydana gelen değişiklikler albümin kaybıyla veya hepatik sentezinde bir azalma nedeniyle başlıca negatif APP'yi temsil eder (Cray vd., 2009; Cray, 2012). Ayrıca ALB bakteriyel enfeksiyon için önemli bir biyobelirteçtir (Pradeep, 2014). ALB rutin uygulamada genellikle bromkresol yeşili tahlili gibi spektrofotometrik yöntemlerle ölçülür. Ancak bu yöntemle tahlil edilen heparinize plazma örneklerinde albümin konsantrasyonları normal değerlerinden daha fazla miktarlarda ölçülmesi söz konusu olabilir (Cerón vd., 2005).

2. MATERYAL ve METOT

2. 1. Klinik Muayene ve Etkenin Teşhisi:

Sunulan çalışmada, 0-12 aylık yaş aralığındaki toplam 40 köpek kullanıldı. Yapılan klinik ve sistemik muayenelerde Canin Parvoviral enteritisi semptomları gösteren köpeklerden alınan taze dışkılarına hızlı test kiti (ASAN PHARM. CO., LTD.) uygulandı. Pozitif sonuç veren köpekler çalışma grubunu (n=30), negatif sonuç veren ve hem klinik muayenesi hemde hematolojik muayenesi sağlıklı çıkan köpekler ise kontrol grubunu (n=10) oluşturdu.

2. 1. 1. Örneklem ve Kan Analizleri:

2. 1. 2. Kan Örneklerinin Toplanması:

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki köpeklerin vena cephalica antibrachii'den tekniğe uygun olarak alınan kan örnekleri; hematolojik ölçümler için EDTA'lı tüplere, kan serumu için biyokimya tüplerine alındı.

2. 2. 2. Hematolojik Parametreler:

Hematolojik olarak kan örneklerinde WBC (White Blood Cell), LYMP (Lymphocyte), RBC (Red Blood Cell), HB (Hemoglobin), HCT (Haematocrit) ve PLT (Platelet) konsantrasyonlarının ölçümleri Compteur Analyseur d'Hematologie MS9-3 cihazında yapıldı.

2. 2. 3. Biyokimyasal Parametreler:

Biyokimyasal parametreler için alınan antikoagulantsız kan örnekleri 5000 rpm ve oda sıcaklığında santrifüj edildikten sonra serumlarından ayrılarak ölçüm zamanına kadar -20 °C’de muhafaza edildi. Bu serumlarda Total Protein (BT LAB Biotech Co., Ltd Canine Total protein) ve Albumin (BT LAB Biotech Co., Ltd Canine Albumin) ölçümleri ticari kitler kullanılarak, ELISA cihazında yapıldı.

2. 2. 4. Akut Faz Proteinlerinin Ölçümü:

Haptoglobin (BT LAB Biotech Co., Ltd Canine Haptoglobin), Seruloplazmin (BT LAB Biotech Co., Ltd Canine Ceruloplasmin) ve C-reaktif protein (BT LAB Biotech Co., Ltd Canine C-Reactive Protein) ölçümleri ticari kitler kullanılarak, ELISA cihazında yapıldı.

2. 2. 5. İstatistiksel Analizler:

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde iki bağımsız grup arasında ortalamalara bakarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için bağımsız t testi kullanılmıştır. Önemlilik düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamızda; hemogram, biyokimya ve akut faz proteinleri, PVE'li köpeklerle birlikte sağlıklı köpeklerde değerlendirildi. Hemogram parametrelerinden WBC ($10^9/L$), LYMP ($10^9/L$), RBC ($10^{12}/L$), HB (g/dl), HCT (%), PLT ($10^9/L$) konsantrasyonlarına bakıldı. Hemogram parametrelerinden olan WBC, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,02$) düşük tespit edildi. WBC konsantrasyonu, çalışma grubunda $4,51\pm 6,11$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $9,19\pm 1,57$ (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.1). LYMP konsantrasyonu, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,05$) düşük tespit edildi. LYMP konsantrasyonu, çalışma grubunda $1,29\pm 1,73$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $2,39\pm 0,57$ (mean \pm SE) olarak belirlendi (Tablo 3.1). Araştırmamızda, RBC konsantrasyonu, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,01$) düşük tespit edildi. RBC konsantrasyonu çalışma grubunda $6,20\pm 1,02$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $7,11\pm 0,6$ (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.1). HB parametresi, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,00$) düşük tespit edildi. HB konsantrasyonu çalışma grubunda $12,41\pm 3,87$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $17,13\pm 1,26$ (mean \pm SE) olarak belirlendi (Tablo 3.1). Yapılan çalışmada HCT konsantrasyonu, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,00$) düşük tespit edildi. HCT konsantrasyonu çalışma grubunda $35,71\pm 6,72$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $46,33\pm 3,59$ (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.1). Araştırmamızda PLT, konsantrasyonu çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,01$) düşük tespit edildi. PLT konsantrasyonu çalışma grubunda $267,60\pm 40,64$ (mean \pm SE) belirlenirken, kontrol grubunda $383,46\pm 142,26$ (mean \pm SE) olarak belirlendi (Tablo 3.1).

Sunulan çalışmamızda, biyokimyasal parametrelerinden TP (mg/L) ve ALB ($\mu g/mL$) konsantrasyonları ölçüldü. Biyokimyasal parametrelerinden olan TP, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,00$) düşük tespit edildi. TP çalışma grubunda $11,17\pm 3,32$ (mean \pm SE) olarak belirlenirken, kontrol grubunda $18,10\pm 6,73$ (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.2). ALB çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0,00$) düşük tespit edildi. ALB, çalışma grubunda $27,81\pm 18,73$

(mean \pm SE) olarak belirlenirken kontrol grubunda 133,80 \pm 61,00 (mean \pm SE) olarak belirlendi (Tablo 3.2).

Araştırmamızda, akut faz proteinlerinden HP (μ g/mL), CP (U/L) ve CRP (mg/L) konsantrasyonlarına bakıldı. Akut faz proteinlerinden olan HP, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p < 0,00$) yüksek saptandı. HP çalışma grubunda 10,10 \pm 2,81 (mean \pm SE) olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 5,42 \pm 2,72 (mean \pm SE) olarak belirlendi (Tablo 3.3). CP konsantrasyonu, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p < 0,06$) anlamlı farklılıklara rastlanılmamıştır. CP konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanılmamış olmasına rağmen çalışma grubunda 13,70 \pm 5,97 (mean \pm SE) olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 9,89 \pm 3,09 (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.3). CRP konsantrasyonunda çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p < 0,57$) anlamlı farklılıklara rastlanılmamıştır. CRP konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanılmamış olmasına rağmen çalışma grubunda 2,88 \pm 1,13 (mean \pm SE) olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 2,63 \pm 1,23 (mean \pm SE) olarak saptandı (Tablo 3.3).

Tablo 3.1. Canine Parvoviral enteritis (CPV) ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri konsantrasyonları

Parametreler	CPV	Kontrol	P değeri
WBC ($10^9/L$)	4,51 \pm 6,11 ^b	9,19 \pm 1,57 ^a	0,02
LYMP ($10^9/L$)	1,29 \pm 1,73 ^b	2,39 \pm 0,57 ^a	0,05
RBC ($10^{12}/L$)	6,20 \pm 1,02 ^b	7,11 \pm 0,6 ^a	0,01
HB (g/dl)	12,41 \pm 3,87 ^b	17,13 \pm 1,26 ^a	0,00
HCT (%)	35,71 \pm 6,72 ^b	46,33 \pm 3,59 ^a	0,00
PLT ($10^9/L$)	267,60 \pm 40,64 ^b	383,46 \pm 142,26 ^a	0,01

Gruplar arasında istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlam ($p < 0,05$) göstermektedir.

Tablo 3.2. Canine Parvoviral enteritis (CPV) ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri konsantrasyonları

Parametreler	CPV	Kontrol	P değeri
TP (mg/L)	11,17±3,32 ^b	18,10±6,73 ^a	0,00
ALB (µg/mL)	27,81±18,73 ^b	133,80±61,00 ^a	0,00

Gruplar arasında istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlam ($p<0,05$) göstermektedir.

Tablo 3.3. Canine Parvoviral enteritis (CPV) ve kontrol grubunun akut faz proteinleri konsantrasyonları

Parametreler	CPV	Kontrol	P değeri
Haptoglobin (µg/mL)	10,10±2,81 ^a	5,42±2,72 ^b	0,00
Seruloplazmin (U/L)	13,70±5,97 ^a	9,89±3,09 ^b	0,06
C-reaktif protein (mg/L)	2,88±1,13 ^a	2,63±1,25 ^b	0,57

Gruplar arasında istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlam ($p<0,05$) göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, hematolojik parametrelerinden olan WBC konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarda (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($9,19 \pm 1,57 \cdot 10^9/L$) çalışma grubunda ise ($4,51 \pm 6,11 \cdot 10^9/L$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0,02$) düşük belirlenmiştir. Ogbu vd. (2022), CPV ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun WBC konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Castro vd. (2013), yapmış oldukları çalışmada CPV nedeniyle ölen köpeklerde WBC konsantrasyonlarının kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu belirlemişlerdir. Harızan vd. (2021), araştırmasında CPV pozitif köpeklerin WBC konsantrasyonlarında sağlıklı köpeklerle göre istatistiksel olarak $p < 0,01$ anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Koenhemi (2019), yapmış olduğu çalışmada CPV'li köpeklerin WBC konsantrasyonunu sağlıklı köpeklerle göre düşük tespit etmiştir. Sunulan çalışmamızda hemogram parametrelerinden olan LYMP konsantrasyonunu kontrol grubunda referans aralıklarda (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($2,39 \pm 0,57 \cdot 10^9/L$) çalışma grubunda ise ($1,29 \pm 1,73 \cdot 10^9/L$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0,05$) düşük belirlenmiştir. Ogbu vd. (2022), yaptıkları çalışmada CPV'li köpeklerde LYMP konsantrasyonlarında istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Castro vd. (2013), yapmış oldukları çalışmada CPV nedeniyle ölen köpeklerde LYMP konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre düşük olduğunu belirlemişlerdir. Harızan vd. (2021), yapmış oldukları araştırmalarında CPV pozitif köpeklerin LYMP konsantrasyonunun sağlıklı köpeklerle göre istatistiksel olarak $p < 0,01$ anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Gülersoy ve Naseri (2022), yapmış oldukları çalışmada CPV tespit edilen köpeklerin LYMP konsantrasyonları kontrol grubuna göre düşük tespit etmişlerdir. Khare vd. (2020), yaptıkları çalışmalarında LYMP konsantrasyonunun çalışma grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hem WBC hemde LYMP konsantrasyonları CPV'li köpeklerde kontrol grubundaki sağlıklı köpeklerle göre istatistiksel olarak önem arz edecek şekilde düşük tespit edilmiştir. CPV'nin bağırsak epiteline zarar vermesi, bağırsak kapillerlerini ve villuslarını tahrip etmesiyle ortaya çıkan hemorajik gastroenteritis, WBC ve LYMP konsantrasyonlarının düşmesine neden olur, ayrıca

CPV'nin kemik iliği, timus, dalak ve lenf düğümleri gibi diğer lenfopoetik organlardaki hematopoetik progenitör hücrelerini tahrip etmesi nedeniyle WBC ve LYMP konsantrasyonları ortalama değerlerinin altında çıkabilir.

Araştırmamızda hematolojik parametrelerden biri olan RBC konsantrasyonunu kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($7,11 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/L$) çalışma grubunda ise ($6,20 \pm 1,02 \cdot 10^{12}/L$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0,01$) düşük olduğu belirlenmiştir. Ogbu vd. (2022), CPV ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun RBC konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Castro vd. (2013), yapmış oldukları çalışmada CPV nedeniyle ölen köpeklerin RBC konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre düşük olduklarını tespit etmişlerdir. Koenhems (2019), yapmış olduğu çalışmada CPV'li köpeklerin RBC konsantrasyonunu sağlıklı köpeklere göre düşük tespit etmiştir. Gülersoy ve Naseri (2022), yapmış oldukları çalışmada, CPV tespit edilen köpeklerin RBC konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre düşük tespit etmişlerdir. Araştırmamızda, HB konsantrasyonunu kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($17,13 \pm 1,26 \text{ g/dl}$) çalışma grubunda ise ($12,41 \pm 3,87 \text{ g/dl}$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0,00$) düşük olduğu belirlenmiştir. Kataria vd. (2020), CPV pozitif köpeklerde yapmış oldukları çalışmada, çalışma grubundaki köpeklerin HB konsantrasyonlarının kontrol grubundaki konsantrasyonla karşılaştırıldığında düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Khare vd. (2020), yaptıkları çalışmalarında HB konsantrasyonunun çalışma grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı rapor etmişlerdir. İsmail vd. (2021), yaptıkları çalışmada CPV ile enfekte köpeklerin HB konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Ogbu vd. (2022), CPV ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada çalışma grubunun HB konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Harizan vd. (2021), araştırmasında CPV pozitif köpeklerin HB konsantrasyonlarında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak $p < 0,01$ anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise CPV'li köpeklerin kontrol grubuna göre RBC ve HB konsantrasyonlarının istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında CPV, bağırsak villuslarının kapillerlerine zarar vererek şiddetli hemorajik enteritise yol açtığı bunun sonucunda RBC

ve HB konsantrasyonunun düşmesinden sorumlu olabilir. Ayrıca düşük RBC ve HB konsantrasyonu, CPV'nin kemik iliği üzerindeki doğrudan etkisinin bir sonucu olarak eritropoezin baskılanmasıyla ortaya çıkabilir.

Araştırmamızda HCT konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($46,33 \pm 3,59$ %) çalışma grubunda ise ($35,71 \pm 6,72$ %) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0,00$) düşük olduğu belirlenmiştir. Khare vd. (2020), yaptıkları çalışmalarında HCT konsantrasyonunun çalışma grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı belirlemişlerdir. İsmail vd. (2021), yaptıkları çalışmada CPV ile enfekte köpeklerin HCT konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Ogbu vd. (2022), CPV ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada çalışma grubunun HCT konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Harizan vd. (2021), araştırmasında CPV pozitif köpeklerin HCT konsantrasyonlarında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak $p < 0,01$ anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmaların aksine, Kataria vd. (2020), CPV pozitif köpeklerde yapmış oldukları çalışmada, çalışma grubundaki köpeklerin HCT konsantrasyonlarının kontrol grubundaki konsantrasyonla karşılaştırıldığında yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Chalifoux vd. (2021), CPV ile enfekte köpeklerde yapmış oldukları çalışmalarında HCT'si düşük olan vakaların sağ kalım oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise Kataria vd. (2020), yapmış olduğu çalışmanın aksine, HCT konsantrasyonu kontrol grubuna göre düşük olduğu diğer çalışmalarla paralel sonuç verdiği saptanmıştır. CPV enfeksiyonu sırasında, HCT konsantrasyonunun düşük çıkmasının nedeni kusma ve ishal yoluyla şekillenen sıvı kaybı, kan kaybı ve ciddi dehidrasyon olabilir.

Sunulan çalışmamızda PLT konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 1) tespit edilirken ($383,46 \pm 142,26$ $10^9/L$) çalışma grubunda ise ($267,60 \pm 40,64$ $10^9/L$) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı $p < 0,01$ bulunmuştur. Kataria vd. (2020), CPV pozitif köpeklerde yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun PLT konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ogbu vd.

(2022), CPV ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun PLT konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0,05$ düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Castro vd. (2013), yılında yapmış oldukları çalışmada CPV nedeniyle ölen köpeklerin PLT konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre düşük olduğunu belirlemişlerdir. Doku vd. (2015), yapmış oldukları çalışmada hastaneye yatışın ilk 12-24 saat içinde ölen hayvanların %54'ünün PLT değerinin $362,28 \times 10^9$ 'dan daha az olduğunu, buna karşılık yaşayan hayvanların sadece %8'inin bu değerden düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da, çalışma grubundaki PLT konsantrasyonu kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir.

CPV'li köpeklerde trombositopeni, kan kaybı, trombosit yıkımının artması ve trombosit agregasyonu, azalmış trombosit üretimi ve dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle olabilir. Ayrıca, bu durum megakaryosit kemik iliği öncüllerinin yıkımı ile birlikte gastrointestinal kanalda artan trombosit kullanımının bir sonucu da olabilir.

Biyokimyasal parametrelerinden olan TP konsantrasyonu, kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 2) tespit edilirken ($18,10 \pm 6,73$ mg/L) çalışma grubunda ise ($11,17 \pm 3,32$ mg/L) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük ($p < 0,00$) olduğu tespit edilmiştir. ALB konsantrasyonu kontrol grubunda referans aralıklarında (İnt. Kyn. 2) tespit edilirken ($133,80 \pm 61,00$ µg/mL), çalışma grubunda ise ($27,81 \pm 18,73$ µg/mL) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük ($p < 0,00$) olduğu tespit edilmiştir. Kumar vd. (2020), yaptıkları çalışmada; TP, ALB, globulin ve A/G oranında önemli bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Kocaturk vd. (2010), çalışmalarında kontrol grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığında hastalık grubundaki ALB konsantrasyonunun 4 kat daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Abdullaziz vd. (2022), hastalıklı yavru köpeklerde kontrol grubuna göre serum albümininin ortalama değerlerinde önemli derecede azaldığını saptamışlardır. Bhargavi vd. (2017), yaptıkları çalışmada parvoviral enteritisten etkilenen köpeklerde ortalama TP konsantrasyonunun sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı rapor etmişlerdir. Kubesy vd. (2019), yaptıkların çalışmanın protein profili analizinde CPV enteritisinde, hipoalbuminemi ve hipoglobülinemi ile birlikte hipoproteinemi ($p \leq 0.05$) olduğunu tespit

etmişlerdir. Basbug vd. (2020), çalışmalarında PVE köpeklerin serum albümin konsantrasyonları kontrol grubuna göre önemli ölçüde ($p<0.05$) düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise çalışma grubu TP konsantrasyonu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük ($p<0,00$) olduğu tespit edilmiştir.

Bütün bu bilgiler ışığında TP ve ALB konsantrasyonunun azalması, bağırsak villuslarında bulunan hasarlı kılcal damarlarından TP ve ALB'nin sızmasıyla ve ayrıca hasarlı villuslardan daha az serum proteinlerinin emilmesine bağlı olabilir.

Akut faz proteinlerinden olan HP, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p<0,00$) yüksek saptandı. HP çalışma grubunda $10,10\pm 2,81$ olarak tespit edilirken, kontrol grubunda $5,42\pm 2,72$ olarak belirlendi. CP konsantrasyonu, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p<0,06$) anlamlı farklılıklara rastlanılmamıştır. Ancak CP konsantrasyonu çalışma grubunda $13,70\pm 5,97$, kontrol grubuna ($9,89\pm 3,09$) göre yüksek olarak saptandı. CRP konsantrasyonu çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak ($p<0,57$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Fakat CRP konsantrasyonu, çalışma grubunda $2,88\pm 1,13$ olarak tespit edilirken, kontrol grubuna ($2,63\pm 1,23$) göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Kocaturk vd. (2010), yaptıkları çalışmada CPV köpeklerde serum HP, CP ve CRP konsantrasyonları kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla, $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,001$). Kocaturk vd. (2010), yaptıkları çalışmada CRP'nin, durumu kritik olan köpekleri ayırt etmede, HP, CP ve ALB'den daha etkin olduğunu belirtmişlerdir. İsmail vd. (2021), yaptıkları çalışmada HP, CP ve CRP, kontrol grubundaki sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında tüm hastalıklı köpeklerde önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Basbug vd. (2020), yaptıkları çalışmada ölen ve yaşayan CPV'li köpeklerin CRP konsantrasyonları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. McClure vd. (2013), yaptıkları çalışmada hastaneye kabul sırasında ve 12-24 saat sonraki serum CRP konsantrasyonlarının, mortalite ile pozitif olarak ilişkili olduğunu, ayrıca hastaneye kabulden sonraki 12 ve 24 saatteki CRP konsantrasyonları, yavru köpekler için hayatta kalma süresi ile negatif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Kocaturk vd. (2015), yaptıkları çalışmada, CPV'li köpekler, sağlıklı köpeklerle

karşılaştırıldığında, CRP konsantrasyonunda önemli bir artışa sahip olduğunu klinik belirtileri daha şiddetli olan hayvanlarda ise daha büyük bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Öte yandan CPV'li tüm köpekler, sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında HP konsantrasyonunda önemli bir artışa sahiptir, ancak hastalığın şiddetine göre önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yamamoto vd. (1993), bu hastalığa sahip köpeklerde kontrol grubundaki köpekleriyle karşılaştırıldığında CPV'li köpeklerde HP ve CP'de 10 kattan daha az artışlar olduğunu bulmuşlardır. Abdullaziz vd. (2022), çalışmalarında, HP ve CRP konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre hastalık grubunda önemli derecede artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Eregowda vd. (2020), PVE köpeklerde yaptıkları çalışmada hayatta kalanlarda ortalama CP konsantrasyonu, hastaneye kabulden 72 saat sonra önemli ölçüde azaldığını ($p < 0.05$), ayrıca CP konsantrasyonunun CPV grupta kontrol grubuna göre konsantrasyonu önemli ölçüde ($p < 0.05$) yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Kogika vd. (2003), HP ve CP konsantrasyonunda benzer hafif artışlar belirlemişlerdir. Sunulan çalışmamızda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak HP, CP ve CRP konsantrasyon artışlarının CPV enfeksiyonu sırasında karaciğerin doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olan bu APP'leri üreterek yanıt verdiği şeklinde açıklanabilir. Günümüzde APP'lerin antimikrobiyal yanıtın önemli bileşenleri olduğu, doğrudan veya dolaylı olarak viral replikasyonun engellenmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir. CPV'li köpeklerde HP, CP ve CRP konsantrasyonlarındaki artışların konak savunmasının enfeksiyona verdiği yanıtla bağlı artışıyla açıklanabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında çalışma grubundaki köpeklerden elde edilen serumlarda HP, CP ve CRP konsantrasyonundaki artışların, CPV ile enfekte olan hayvanların klinik semptomlarına eşlik ettiği ve kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlarda HP, CP ve CRP konsantrasyonlarının çalışma grubuna göre daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ışığında veteriner hekimlikte rutin olarak HP, CP ve CRP konsantrasyonlarının ölçülmesinin; hastalığın teşhisinde, hastalığın prognozunun belirlenmesinde, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdullaziz, I., Aly, M., Elshahawy, I. (2022). Clinical, haemato-biochemical alterations with acute phase response in canine parvoviral enteritis. *Damanhour Journal of Veterinary Sciences*, 7(1): 23-27.
- Basbug, O., Aydođdu, U., Ađaođlu, Z.T. (2020). Evaluation of c-reactive protein, albumin, neopterin, urokinase type plasminogen activator receptor and leukocyte levels as prognostic parameters in dogs with parvoviral enteritis. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(4): 375-382.
- Bhargavi, M., Shobhamani, K., Kumari, N., Srilatha, C. (2017). Diagnostic aspects and haematobiochemical changes associated with canine parvoviral enteritis in dogs. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(11): 3357-3364.
- Castro, T.X., Rita de Cássia, N., Gonçalves, L.P., Costa, E.M., Marcello, G.C., Labarthe, N. V., Mendes-de-Almeida, F. (2013). Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *Can Vet J*, 54(9): 885.
- Cerón, J.J., Eckersall, P.D., Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*, 34(2): 85-99.
- Chalifoux, N.V., Parker, S.E., Cosford, K.L. (2021). Prognostic indicators at presentation for canine parvoviral enteritis: 322 cases (2001-2018). *J Vet Emerg Crit Care*, 31(3): 402-413.
- Cray, C. (2012). Acute phase proteins in animals. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 105: 113-150.
- Cray, C., Zaias, J., Altman, N.H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comp Med*, 59(6): 517-526.
- Decaro, N., Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus—a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*, 155(1): 1-12.
- Doku, B., Rapti, D., Doku, O. (2015). Changes of Haematobiochemical Parameters during Canine Parvoviral Enteritis. *Albanian Journal of Agricultural Sciences*, 14(3): 222.
- Eckersall, P. D., Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J*, 185(1): 23-27.
- Eregowda, C.G., De, U.K., Singh, M., Prasad, H., Sarma, K., Roychoudhury, P., Rajesh J.B., Patra M.K., Behera, S.K. (2020). Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microb Pathog*: 149: 104485.
- Goddard, A., Leisewitz, A.L. (2010). Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(6): 1041-1053.

- Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Niewold, T. A., Koopmans, S.J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*, 6(11): 1045-1056.
- Gülersoy, E., Naseri, A. Hematological Status in Septic or Non Septic Dogs due to Parvoviral Enteritis. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1): 45-52.
- Harizan, I.M., Khinchi, R.K., Manju, S.S.K., Meena, V.K. (2021). Alterations in haemato-biochemical and oxidative stress indices in dogs affected with parvoviral enteritis. *The Pharma Innov J*, 10(8): 428-431.
- Harrison, L.R., Styer, E.L., Pursell, A.R., Carmichael, L.E., Nietfeld, J.C. (1992). Fatal disease in nursing puppies associated with minute virus of canines. *J Vet Diagn Invest*, 4(1): 9-22.
- Ismail, M.M., Ebrahim, Z.K., Abdullaziz, I.A., Metwally, M.A. (2021). Acute phase response and some hematobiochemical alterations in some selected canine disease. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 70(2).
- İnt. Kay. 1, <https://www.merckvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/hematology-reference-ranges?autoredirectid=19884&redirectid=1066/>, 04.05.2023
- İnt. Kay. 2, <https://www.merckvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/serum-biochemical-analysis-reference-ranges/>, 04.05.2023
- Kataria, D., Agnihotri, D., Bangar, Y.C., Kumar, T. (2020). Comparative evaluation of haemato-biochemical alterations in dogs regarding CPV infection. *The Pharma Innovation Journal*, 9(2): 88-91.
- Khare, D.S., Gupta, D.K., Shukla, P.C., Das, G., Meena, N.S., Khare, R. (2020). Clinical and haemato-biochemical changes in canine parvovirus infection. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(4): 1601-1604.
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., Yilmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9): 478-483.
- Kocaturk, M., Tvarijonaviciute, A., Martinez-Subiela, S., Tecles, F., Eralp, O., Yilmaz, Z., Ceron, J.J. (2015). Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract*, 56(2): 119-124.
- Koenhemi, L. (2019). Determination of platelet count and platelet indices in Canine Parvoviral Enteritis. *Medical Science and Discovery*, 6(2): 24-26.
- Kogika, M.M., Pereira, D.A., Elias, F., Notomi, M.K., Delayte, E.H., Kawahara, R., Hagiwara, M.K. (2003). Determination of serum haptoglobin, ceruloplasmin and acid alpha-glycoprotein in dogs with haemorrhagic gastroenteritis. *Ciência Rural*, 33: 513-517.
- Kubesy, A.A., Rakha, G.M., Salem, S.I., Jaheen, A.H. (2019). Altered blood procalcitonin, C-reactive protein, and leucocytes count in association with canine parvovirus (CPV) enteritis. *Comparative Clinical Pathology*, 28: 1095-1099.

- Kumar, R., Kumar, B., Kumar, S., Singh, M.K., Kumar, R. (2020). Study of biochemical parameter in canine parvo virus infected canines. *Pharma Innovation J*, 9: 40-43.
- Lamm, C.G., Rezabek, G.B. (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38(4): 837-850.
- Martella, V., Decaro, N., Elia, G., Buonavoglia, C. (2005). Surveillance activity for canine parvovirus in Italy. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 52(7-8): 312-315.
- Mazzaferro, E.M. (2020). Update on canine parvoviral enteritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 50(6): 1307-1325.
- McClure, V., Van Schoor, M., Thompson, P.N., Kjelgaard-Hansen, M., Goddard, A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *J Am Vet Med Assoc*, 243(3); 361-366.
- Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*, 168(1): 28-40.
- Mylonakis, M.E., Kalli, I., Rallis, T.S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Vet Med*, 91-100.
- O'Brien, S.E. (1994). Serologic response of pups to the low-passage, modified-live canine parvovirus-2 component in a combination vaccine. *J Am Vet Med Assoc*, 204(8): 1207-1209.
- Ogbu, K.I., Chukwudi, C.I., Tion, M.T., Eze, U.U., Nwosuh, I.C., Anene, B.M. (2022). Haematology and serum biochemistry of dogs naturally infected with canine parvovirus-2. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 20(5): 141-152.
- Ohshima, T., Kishi, M., Mochizuki, M. (2004). Sequence analysis of an Asian isolate of minute virus of canines (canine parvovirus type 1). *Virus Genes*, 29(3): 291-296.
- Pradeep, M. (2014). Application of acute phase proteins as biomarkers in modern veterinary practice. *Ind J Vet Anim Sci Res*, 43(1): 1-13.
- Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 14(3): 167-176.
- Proksch, A.L., Unterer, S., Speck, S., Truyen, U., Hartmann, K. (2015). Influence of clinical and laboratory variables on faecal antigen ELISA results in dogs with canine parvovirus infection. *Vet J*, 204(3): 304-308.
- Rosa, R.M., Mestrinho, L.A.P. (2019). Acute phase proteins in cats. *Ciência Rural*, 49.
- Schmidt, E.M., Eckersall, P.D. (2015). Acute Phase Proteins as Markers of Infectious Diseases in small Animals. *Acta Veterinaria*, 65(2): 149-161.
- Schwartz, D., Green, B., Carmichael, L.E., Parrish, C.R. (2002). The canine minute virus (minute virus of canines) is a distinct parvovirus that is most similar to bovine parvovirus. *Virology*, 302(2): 219-223.

- Tuteja, D., Banu, K., Mondal, B. (2022). Canine parvovirology-A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 82: 101765.
- Yamamoto, S., Shida, T., Miyaji, S., Santsuka, H., Fujise, H., Mukawa, E., Furukawa, T., Nagae, Naiki, M. (1993). Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun*, 17: 85-93.