

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KANİN PARVOVİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE
KLASİK DESTEKLEYİCİ TEDAVİYE İLAVE OLARAK
PROBİYOTİK KULLANIMININ İYİLEŞME SÜRESİ VE
HAYATTA KALMA ORANINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Yaprak DURMUŞ

Danışman

Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ

Bu tez çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından PYO.VET.1904.21.001 proje numarasıyla desteklenmiştir

SAMSUN
2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Yaprak DURMUŞ tarafından, Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ danışmanlığında hazırlanan “Kanin Parvovirus İle Enfekte Köpeklerde Klasik Destekleyici Tedaviye İlave Olarak Probiyotik Kullanımının İyileşme Süresi Ve Hayatta Kalma Oranına Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 31.1.2022 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Doç. Dr. Sibel YASA DURU Kırıkkale Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret
Üye (Danışman)	Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret
Üye	Prof. Dr. Yunus Emre ÖZKANLAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı		<input type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

İmza
31 /01 / 2022
Yaprak DURMUŞ

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: KANİN PARVOVİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE KLASİK DESTEKLEYİCİ TEDAVİYE İLAVE OLARAK PROBİYOTİK KULLANIMININ İYİLEŞME SÜRESİ VE HAYATTA KALMA ORANINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 09/01/2022 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 11
Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

İmza
31 /01 / 2022
Handan Hilal YAVUZ

ÖZET

KANİN PARVOVİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE KLASİK DESTEKLEYİCİ TEDAVİYE İLAVE OLARAK PROBİYOTİK KULLANIMININ İYİLEŞME SÜRESİ VE HAYATTA KALMA ORANINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaprak DURMUŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Ocak/2022

Danışman: Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ

Kanin parvovirüs (CPV) enteritis tüm dünyada etkisini gösteren bulaşıcı ve ölümcül bir viral hastalıktır. Genellikle 0-6 aylık yavru ve yeterli bağışıklık kazanamamış köpeklerde, şiddetli kusma ve kanlı ishal ile seyrederek. Bu tez çalışması CPV ile enfekte hayvanlarda destekleyici tedavi prosedürüne ek olarak probiyotik kullanımının hastalarda sağkalım ve iyileşme süresi üzerine etkisini araştırmak için yapıldı. Çalışmaya 28 köpek dahil edildi. Hastaların 8 tanesi tedavi sırasında hayatını kaybetti. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için en az 5 gün ve daha uzun süre hayatta kalan 20 hayvan ile çalışmaya devam edildi. Çalışmaya dahil edilen 20 köpek kontrol (n=10) ve probiyotik (n=10) olarak iki eşit gruba ayrıldı. Köpekler kliniğe kabul edildikten sonra hızlı tanı testi kullanılarak CPV teşhis edildi. Hastalar klinik iyileşme sağlanana kadar, tedavileri süresince, benzer şartlarda hospitalize edildi. Köpeklerin her gün genel muayeneleri yapılarak skorlama çizelgesine kaydedildi. Hastaların iyileşme durumunu ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla 0, 3. ve 5. günlerde antikoagülanlı ve boş tüplere, kan ve serum örnekleri alındı. 0, 3. ve 5. günlerde tam kan ve C-Reaktif Protein (CRP) analizleri yapıldı. Çalışmada hastaların çoğunda klinik iyileşme 5. günde sağlandı ve köpekler hastane enfeksiyonlarından korunmaları amacıyla hasta sahiplerine teslim edildi. 7. günde kontrol amacıyla getirilmeleri istendi. Ancak hastaların büyük çoğunluğu geri getirilmediği için 7. gün için istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek yeterli veri elde edilemedi.

Kontrol grubuna destekleyici tedavi, probiyotik grubuna ise destekleyici tedaviye ilave olarak oral yolla probiyotik uygulandı.

Sonuçlarda hematolojik parametreler açısından her deneme zamanına bakıldığında 3. günde WBC, NEU ve NEU% değeri ve 5. günde BAS% değerinin iki grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Probiyotik grubunda özellikle üçüncü günden sonra klinik skorlarda azalma görülmesine rağmen hiçbir deneme zamanında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmedi ($p>0,05$). Skorların zamana bağlı değişimleri istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0,001$), grupx zaman etkileşiminde önemlilik saptanmadı ($p=0,575$).

CRP değerleri açısından da deneme zamanlarında gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemesine ($p>0,05$) karşın probiyotik grubunda başlangıçta çok yüksek olan CRP değerinin 3. ve 5. günlerde kontrol grubuna göre çok daha hızlı bir şekilde düştüğü tespit edildi. CRP değerlerinde gruplar içerisinde zamana bağlı değişim ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p>0,05$).

Anahtar Sözcükler: C-Reaktif Protein, kanine parvovirüs, klinik skorlama, köpek, probiyotik

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF PROBIOTIC USE IN ADDITION TO CLASSICAL SUPPORTIVE TREATMENT ON RECOVERY TIME AND SURVIVAL RATE IN DOGS INFECTED WITH CANINE PARVOVIRUS

Yaprak DURMUŞ

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Veterinary Internal Medicine

Master, January/2022

Supervisor: Assoc. Prof. Handan Hilal YAVUZ

Canine parvovirus (CPV) enteritis is a contagious and deadly viral disease that affects all over the world. It usually progresses with severe vomiting and bloody diarrhea in puppies 0-6 months old and dogs that have not gained enough immunity. This thesis study was conducted to investigate the effect of probiotic use on survival and recovery time in CPV-infected animals in addition to the supportive treatment procedure. 28 dogs were included in the study. Eight of the patients died during the treatment. The study was continued with 20 animals surviving at least 5 days or longer to evaluate treatment efficacy. The 20 dogs included in the study were divided into two equal groups as control (n=10) and probiotic (n=10). CPV was diagnosed using the rapid diagnostic test kit after the dogs were admitted to the clinic. The patients were hospitalized under similar conditions during their treatment until clinical improvement was achieved. The dogs were examined daily and recorded in the scoring chart. In order to evaluate the recovery status of the patients and the response to treatment, blood and serum samples were taken into empty tubes with anticoagulants on days 0, 3 and 5. Whole blood and C-Reactive Protein (CRP) analyzes were performed on days 0, 3 and 5. In the study, clinical improvement was achieved in most of the patients on the 5th day, and the dogs were handed over to their owners for protection from nosocomial infections. On the 7th day, they were asked to be brought for control purposes. However, since the majority of the patients were not brought back, sufficient data could not be obtained that could be considered statistically significant for the 7th day.

Supportive treatment was administered to the control group, and probiotics were administered orally to the probiotic group in addition to the supportive treatment.

When the results were examined in terms of hematological parameters at each trial time, it was determined that the WBC, NEU and NEU% values on the 3rd day

and the BAS% values on the 5th day were statistically significantly different between the two groups ($p < 0.05$).

Although there was a decrease in clinical scores in the probiotic group, especially after the third day, no statistically significant difference was found between the groups at any time of trial ($p > 0.05$). While the time-dependent changes of the scores were found to be statistically significant ($p < 0.001$), no significance was found in the group \times time interaction ($p = 0.575$).

Although there was no statistical difference between the groups in terms of CRP values during the trial period ($p > 0.05$), it was determined that the CRP value, which was very high in the beginning in the probiotic group, decreased much faster on the 3rd and 5th days compared to the control group. The time-dependent change in CRP values within the groups was found to be statistically significant ($p > 0.05$).

Keywords: C-Reactive Protein, canine parvovirus, clinical scoring, dog, probiotic

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca gerek akademik olarak gerekse manevi olarak her zaman yanımda olan danışman hocam Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ'a, ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Mehmet TÛTÛNCÛ, Prof. Dr. Murat GÛZEL. Prof. Dr. Yücel MERAL, Prof Dr. Duygu DALĖIN ve Doç. Dr. Didem PEKMEZCİ'ye teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan doktora ve yüksek lisans öğrencileri ile araştırma görevlisi arkadaşlarımdan Ümit ÖZCAN, Emre KÛLLÛK, Çağatay ESİN, Zeynep Nurselin ÇOLAK, Başar Ulaş SAYILKAN, Gamze Nur ÖZÇELİK, Halis ÇETİNER, Büşra UZUN ve Saba RAOUF'a destekleri için minnettarım.

Yaprak DURMUŞ

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	İ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	İİ
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	İİ
ÖZET.....	İİİ
ABSTRACT	İV
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Kanin Parvovirüs (CPV)	3
2.1.1. CPV Alt Türleri.....	3
2.1.1.1. Kanin Parvovirüs Tip 1 (CPV-1).....	3
2.1.1.2. Kanin Parvovirüs Tip 2 (CPV-2).....	4
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Klinik Bulgular	6
2.1.4.1. Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.5. CPV Tanısı	7
2.1.6. Tedavi	8
2.1.6.1. Destekleyici Tedavi.....	8
2.1.6.2. Antiviral Tedavi Yöntemleri	10
2.2. C-Reaktif Protein (CRP)	10
2.3. Probiyotikler	12
3. MATERYAL VE METOD	14
3.1. Hayvan Materyali.....	14
3.2. Hastalık Tanı Yöntemi.....	14
3.3. Klinik Muayene ve Skorlama.....	16
3.4. Tedavi Uygulamaları.....	18
3.5. Tam Kan Analizi.....	19
3.6. CRP Analizi.....	20
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR	23

4.1. Klinik Skor	23
4.1.1. Rektal Isı	27
4.2. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	27
4.2.1. Yaşamayan Hastaların Hematolojik Parametreleri	31
4.3. Serum CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi	33
5. TARTIşMA	35
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48
ETİK KURUL KARARI	53
ÖZ GEÇMİş	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Akut Faz Protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
BAS	: Bazofil
BAS%	: Bazofil Yüzdesi
CDV	: Kanin Distemper Virüs
CPV	: Kanin Parvovirus
CRP	: C-Reaktif Protein
CRT	: Kapillar Dolum Süresi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmunsorbent Testi
EM	: Elektron Mikroskopi
EOS	: Eozinofil
EOS%	: Eozinofil Yüzdesi
FPV	: Feline Parvovirus
GI	: Gastrointestinal
GOS	: Galaktooligosakkarit
HA	: Hemaglutinasyon
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IC	: İmmunokromatografi
Ig	: İmmunoglobulin
IV	: İntravenöz
LAMP	: Döngü Bağlantılı İzotermal Amplifikasyon
LYM	: Lenfosit
LYM%	: Lenfosit Yüzdesi
MCH	: Ortalama Hücre Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Hacim
MON	: Monosit
MON%	: Monosit Yüzdesi
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
NEU	: Nötrofil
NEU%	: Nötrofil Yüzdesi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT	: Plateletkrit
PDW	: Platelet Dağılım Genişliği
PLT	: Platelet
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
rFe-IFN- ω	: Rekombinant Feline İnterferon Omega
RPA	: Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyon
SAA	: Serum Amiloid A
SC	: Subkutan
VI	: Virüs İzolasyonu
WBC	: Lökosit
YBH	: Yangısal Bağırsak Hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Köpeklerde pavovirus teşhisi için kullanılan VCHECK CPV Ag hızlı test kiti.....	15
Şekil 3.2. VCHECK V200 Otomatik Veteriner Hormon Analiz ve Bağışıklık Testleri Cihazı.....	16
Şekil 3.3. Muayenede kullanılan hasta takip formu.....	17
Şekil 3.4. MINDREY BC5000 Vet hemogram cihazı.....	20
Şekil 3.5. FUJIFILM DRI-CHEM NX500i cihazı.....	21
Şekil 3.6. CRP analizi için kullanılan kitin diluenti.....	21
Şekil 4.1. Hastaların günlere ve gruplara göre yaşama ve kaybedilme sayıları.....	23
Şekil 4.2. Probiyotik ve kontrol grubunda ortalama klinik skorların günler arasındaki farklılıkları.....	24
Şekil 4.3. Kontrol grubuna dahil edilen şiddetli dehidrasyon ve kanlı ishali olan bir hasta (Tedavi öncesi).....	25
Şekil 4.4. Probiyotik grubuna dahil edilen ve şiddetli dehidrasyonu olan hasta (Tedavi öncesi).....	26
Şekil 4.5. Probiyotik grubuna dahil edilen hastanın iyileşmiş hali (Tedavi sonrası).....	26
Şekil 4.6. Çalışmada kullanılan hayvanların rektal ısı değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	27
Şekil 4.7. Gruplardaki hayvanların günlere göre WBC sayılarının değerlendirilmesi (n=20)(Ortalama±Standart Hata).....	28
Şekil 4.8. 0, 3. ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri.....	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Probiyotik ve kontrol grubunun ortalama klinik skorlarının günlere göre farklılıkları (Ortalama±StandartHata).....	25
Tablo 4.2. Hayvanların kan parametrelerinin zamana bağlı değişimi (n=20) (Ortalama±Standart Hata).....	30
Tablo 4.3. Ölen hayvanların hematolojik parametreleri ortalamaları (n=8).....	32
Tablo 4.4. 0, 3. ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri (mg/dL) (Ortalama±Standart Hata).....	34

1. GİRİŞ

Kanin parvoviral enteritis 1978'de ortaya çıktığı günden itibaren, genç köpeklerde morbidite ve mortalitenin önemli ve yaygın bir nedeni olmuştur (Goddard and Leisewitz, 2010).

CPV enfeksiyonunda görülen başlıca klinik belirtiler arasında ateş, halsizlik, iştahsızlık, kusma, ishal, dehidrasyon ve miyokarditise bağlı ani ölüm yer almaktadır (Sykes, 2014).

Hastalık Türkiye'de ilk kez 1980 yılında 3 yaşında bir köpek ile 2 ve 8 aylık yavru iki köpekte patolojik olarak tespit edilerek belgelenmiştir (Berkin vd., 1981).

CPV'ün CPV-1 ve CPV-2 olmak üzere 2 tipi, buna ek olarak CPV-2'nin CPV2a, CPV2b ve CPV2c olmak üzere 3 alt tipi bulunmaktadır (Khatri et al., 2017). Türkiye'de CPV enfeksiyonlarına yönelik yapılan çalışmalarda CPV tiplerinin yaygınlığı açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada 100 köpekten 18'inde CPV-1 antikoru tespit edilmiş ve bu sonuç CPV-1'in Türkiye'deki köpeklerde bulunduğunu göstermiştir (Torun et al., 2005). Mersin ilindeki bir başka çalışmada CPV 2b genetik varyantının köpekler arasında mevcut olduğu tespit edilmiştir (Dinçer, 2017). Diğer bir çalışmada ise Türkiye'de bulunan köpeklerde CPV2a ve CPV2b suşları saptanmıştır (Timurkan and Oğuzoğlu, 2015).

Erzurum'da CPV teşhisi konulan 53 köpekte hastalığın yaşlara göre değerlendirildiğinde 2 ila 4 aylık olanlarda görülme oranının (%32,07) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. CPV enfeksiyonunun erkeklerde (%75,42) ve Sivas Kangal ırkı köpeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (%45,28) (Aktaş vd., 2011).

Van ilinde CPV şüpheli köpeklerden alınan kan ve rektal sıvı örneklerinde PCR analizi yapılarak hastalık teşhis edilmiştir. Sonuçlarda klinik olarak enfeksiyon belirtisi gösteren köpeklerden alınan örneklerde 76 adet rektal sıvıdan 57 adedi (%75), 62 adet kan örneğinin ise 40 adedi (%64) PCR ile pozitif olarak saptanmıştır. Pozitif olan hastalarda moleküler karakterizasyon sonucunda CPV 2a ve CPV 2b suşları bulunduğu rapor edilmiştir (Karapınar et al., 2018).

Bursa bölgesinde hemorajik enteritisli 60 köpek dışkılarından izole edilen CPV-2 izolatlarının antijenik test sonuçları hemagglütinasyon inhibisyon testi ile ortaya konulmuştur. Çalışmada 60 köpeğin 21'inde (%35) CPV-2 teşhis edilmiştir. 21 hastanın 9'unda CPV2a, 7'sinde CPV2b suşları tespit edilmiştir. Türkiye'de Bursa

bölgesinde yaşayan köpeklerde CPV2a varyantının CPV2b'den daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Yılmaz et al., 2005).

CPV'de, tedavi yapılmadığında hayatta kalma oranı %9,1'e kadar düşmektedir. Etkin bir tedavi ile %64 veya daha yüksek bir hayatta kalma oranı elde edilmektedir (Goddard and Leisewitz, 2010). Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Semptomlara yönelik olarak destekleyici sıvı sağaltımı, antibiyotik, antiemetik, antiparaziter ilaç uygulamaları ve probiyotik ilaveleri önerilen tedavi yaklaşımları içerisinde yer almaktadır. Probiyotik kullanımına yönelik yapılan çalışmalarda CPV enfeksiyonu gibi gastrointestinal hastalıklarda probiyotik kullanımının iyileşme sürecini hızlandırdığı ve tedavide destekleyici bir unsur olabileceği bildirilmiştir (Arslan vd., 2012; Jensen and Bjørnvad, 2019; Weese and Arroyo, 2003).

Bu bilgiler ışığında söz konusu tez projesi ile CPV enfeksiyonlarında probiyotik bakterilerin terapötik etkilerinin, kontrollü uygulamalarla, bir örnek bakım şartlarında, klasik destekleyici tedavi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece hastaların hayatta kalma oranını arttıracak, hastalığın klinik iyileşme ve bağırsak mukozasındaki tam iyileşme sürecini hızlandıracak yeni ve etkili bir tedavi yöntemi bulunması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Kanin Parvovirüs (CPV)

Etken Parvoviridae ailesinde yer almaktadır ve Parvovirinae alt ailesi, Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus ve Bocavirus olmak üzere 5 türe ayrılmıştır. Canine Parvovirüs, Feline Panleukopenia Virüs, Mink Enteritis Virüs ve Rakun Parvovirüs ile birlikte Parvovirüs türü içinde sınıflandırılmıştır (Akdağ, 2014; Tattersal et al., 2005).

Parvovirüsler (Parvoviridae), çeşitli memeli türlerinde hastalığa neden olduğu bilinen küçük, zarfsız, tek sarmallı DNA virüsleridir. Parvovirüs, replikasyon için özellikle konakçı hücrenin çekirdeğine ihtiyaç duyar. Viral replikasyon, sadece kemik iliğinde, bağırsak kript epitel hücrelerinde, öncü hücreler ve miyokardiyositler gibi hızla bölünen hücrelerde meydana gelir. Viral replikasyon, mitoz bölünmenin başarısızlığından dolayı hücre ölümü ve kaybı ile sonuçlanır (Goddart and Leisewitz, 2010).

Parvoviridae familyası, parvovirinae süper ailesi içindeki, Parvovirus cinsinin bir üyesi olan CPV, köpeklerde hemorajik gastroenteritis ve miyokarditise neden olur. 1970'li yılların sonlarında tespit edilmiş, Feline parvovirus (FPV) alt türlerinden biri olan CPV-2'nin alt tipleri de bulunmaktadır. Bunlar CPV 2a, CPV 2b ve daha yakın zamanda tespit edilmiş CPV 2c'dir (Khatri et al., 2017; Ohshima and Mochizuki, 2009).

CPV enfeksiyonu, bütün varyantları ile akut kusma ve hemorajik gastroenteritis ile karakterize bulaşıcı bir hastalığa neden olur. Tipik olarak 6 aylıktan küçük köpeklerde ortaya çıkmasına rağmen, yetersiz bağışıklığı olan yetişkinler de etkilenebilir (Aydoğdu vd., 2018).

2.1.1 CPV Alt Türleri

2.1.1.1 Kanin Parvovirüs Tip 1 (CPV-1)

CPV-1, ilk olarak 1960'ların sonlarında köpeklerin gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonunun bir nedeni olarak tespit edilmiştir (Mazzaferro, 2020).

CPV, menşei bilinmeyen otonom bir virüstür. CPV-1, %43 DNA benzerliği ile sığır parvovirüsü ile yakından ilişkilidir. CPV-1, CPV-2'den farklıdır. CPV-1 enfeksiyonu oral veya transplasental olarak meydana gelebilir. Enfeksiyondan sonra, lenfatik dokularda ve bağırsak epitelinde viral replikasyon meydana gelir. Çoğu

enfeksiyon asemptomatiktir ve enfekte hayvanların çoğu klinik belirtiler göstermez. CPV-1 enfeksiyonu, 4 haftadan küçük yavrularda ölüme ve hamile köpeklerde reproduktif problemlere neden olabilir (Lamm and Rezabek, 2008).

2.1.1.2 Kanin Parvovirüs Tip 2 (CPV-2)

CPV-2 dünya çapında önemli bir köpek patojenidir ve köpeklerde viral enteritisin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir (Prittie, 2004).

1980'lerde yeni bir CPV-2 suşu ortaya çıkmış ve CPV2a olarak adlandırılmıştır. Virüs hızla tekrar mutasyona uğramış ve yeni bir tür olan CPV2b ortaya çıkmıştır. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde ise CPV2c türü de tespit edilmiştir. Bu suş, oldukça öldürücüdür ve genellikle yüksek morbidite ile hızlı ölümlere sebep olmaktadır (Lamm and Rezabek, 2008).

CPV-2 enfeksiyonunun başlıca patojenitesi, bağırsak kript epitel hücreleri, timus, lenf düğümleri ve kemik iliği prekürsör hücreleri dahil olmak üzere hızla bölünen hücrelerde virüsle indüklenen şiddetli yıkımdan kaynaklanmaktadır (Aydoğdu vd., 2018).

2.1.2 Epidemiyolojisi

CPV enteritis için önemli risk faktörleri arasında kış mevsimi, genç yaş, yerli ırklar, aşısız olma ve cinsiyetin erkek olması yer almaktadır (Nizami vd., 2020).

Akut CPV-2 enteritisi, herhangi bir cins, yaş veya cinsiyetteki köpeklerde ortaya çıkabilmektedir, ancak 6 haftalık ile 6 aylık köpek yavrularının daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Schoeman et al., 2013).

12 aylık yaşa kadar olan tüm köpeklerin, yaşlı hayvanlara göre CPV hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir. Öte yandan, köpeklerde hastalık indeksi yaz aylarında kış aylarına göre daha düşüktür (Miranda et al., 2015).

Saf köpek ırklarının melez köpek ırklarına göre CPV enfeksiyonlarına yakalanma oranı yüksektir. Özellikle Rotweiler, Pincher, Alman çoban köpeği, Amerikan pitbull terier, Staffordshire terier, Labrador retriever, Springer spaniel, Dachshund ve Yorkshire terier ırkları hastalığa karşı daha duyarlıdır (Goddard and Leisewitz, 2010).

1978'de ilk kez CPV-2'nin, köpeklerde şiddetli enteropati ve kardiyomyopatinin sebebi olduğu saptanmıştır. CPV-2 son derece dayanıklı bir

etkendir. Oda sıcaklığında uzun süre yaşayabilir ve bu nedenle kıyafet, mutfak eşyaları ve mobilya gibi nesnelere veya malzemeler ile uzun mesafelere taşınabilir (Khatri et al., 2017).

CPV-2 suşları, evcil köpekler dışındaki memeli konakçıları (rakun, kedi, çakal, kurtlar) enfekte edebildikleri için enfeksiyon yetenekleri son derece güçlüdür ve çevrede uygun koşullar altında bir yıldan fazla canlı kalabilmektedirler (Mazzaferro, 2020).

Enfeksiyon veya aşılamanın ardından CPV'ye karşı bağışıklık uzun ömürlü olmaktadır (Schoeman et al., 2013).

2.1.3 Patogenez

Başlıca enfeksiyon kaynağı enfekte köpeklerin dışkıdır (Khatri et al., 2017). CPV enfeksiyonu kontamine dışkıya maruz kalan köpeklerde hızlı bir şekilde yayılır. Virüs replikasyonu timusun lenfoid dokusu, orofarenkste ve mezenterik lenf nodüllerinde başlar, ince bağırsağın kript hücrelerine viremi yoluyla yayılır. Plazma viremi enfeksiyondan 1-5 gün sonra belirgin bir şekilde görülür (Greene and Decaro, 2012).

CPV-2 daha sonra, akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklere ek olarak bağırsak kript epitelinin, kemik iliğinin, dil epitelinin, ağız boşluğunun ve kardiyak miyositlerin hızla bölünen hücrelerini hedefler (Mazzaferro, 2020).

Oronazal yolla penetrasyondan sonra, virüs gastroenterik ilişkili lenfoid dokularda çoğalarak enfekte lökositler tarafından ince bağırsağın kriptlerinin germinal epiteline yayılır ve ishale neden olur (Decaro and Buonavoglia, 2012).

CPV enfeksiyonu için inkubasyon süresi saha şartlarında 7 ila 14 gün kadarken deneysel enfeksiyonlarda inkubasyon süresinin 3 ila 10 gün (4 gün daha kısa) olduğu gözlemlenmiştir (Sykes, 2014).

Hastalığın klinik tablosu intestinal mukozal bariyer bozulması, villöz atrofi ve malabsorpsiyon ile birlikte şiddetli lökopeni gibi klinik belirtiler sonucu ortaya çıkar. Şiddetli ishal, kusma, dehidrasyon/hipovolemi, metabolik asidoz (veya alkaloz), koliform bakteriyel translokasyonu takiben septisemi ve endotoksemi, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, hiperkoagülasyon, çoklu organ bozukluğu ve ölüme sonuçlanabilir (Aydoğdu vd., 2018).

Enfekte köpeklerde beyaz kan hücresi (WBC) sayılarının 2000-3000 hücre/ μ L'nin altına düşmesi yani lökopeni genel bir bulgudur. Yavrularda ölüm oranı yüksek olabilir (%70'e kadar), ancak yetişkin köpeklerde genellikle %1'den azdır (Decaro and Buonavoglia, 2012).

2.1.4 Klinik Bulgular

CPV-2 enfeksiyonunun klinik belirtileri spesifik değildir, genellikle anoreksiya ve/veya uyuşukluk, halsizlik, depresyon, mukoidden tamamen kanlı bir dışkıya kadar değişebilen kötü kokulu ishal, kusma, dehidrasyon, ateş, solunum problemleri ve ani ölüm gibi klinik bulgular görülür (Lamm and Rezabek, 2008; Mylonakis et al., 2016).

Viral bulaşma genellikle klinik kusma ve hemorajik ishal belirtilerinin başlamasından birkaç gün önce şekillenir (Mazzaferro, 2020).

Ayrıca akut gastroenteritis veya invaginasyona bağlı karın ağrısı fiziksel muayenede belirgin olabilir (Prittie, 2004).

Dışkı sarı-gri renkte görülür ve hafif veya yoğun miktarda kan içermektedir. Özellikle ciddi vakalarda yüksek rektal sıcaklık (40 °C ila 41 °C) ve lenfopeniye bağlı lökopeni tablosu belirlenmiştir (Greene and Decaro, 2012).

Şiddetli kusma ve ishal dehidrasyona, hipovolemiye ve kardiyovasküler kollapsa yol açar. Köpekler genellikle taşikardi, anormal mukoz membran rengi, uzamış kapillar dolum süresi (CRT) gibi anormal perfüzyon parametreleri ile kendini gösterir (Castro et al., 2013; Mylonakis et al., 2016).

Gastrointestinal sıvı kayıpları ile hipovolemik şoka kadar ilerleyen interstisyel dehidrasyon meydana gelebilmektedir (Mazzaferro, 2020).

2.1.4.1. Laboratuvar Bulguları

Castro ve arkadaşları (2013) yaptıkları bir çalışmada CPV enfeksiyonu şekillenen köpeklerde serum biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi sonucu hipoglisemi, hipoproteinemi ve hipoglobulinemi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi gibi elektrolit anormallikleri de CPV enfeksiyonlarında görülmektedir. Şiddetli dehidrasyon nadiren prerenal azotemi ile

sonuçlanabilmektedir. Bakteriyel sepsisli yavru köpeklerde karaciğer enzim aktivitelerinde artış ve hiperbilirubinemi de şekillenebilmektedir (Sykes, 2014).

Bu bulgulara ek olarak Kalli ve arkadaşları (2010), CPV enteritisli köpeklerde hiperglisemi, hipoalbuminemi, yüksek ALP konsantrasyonu ve hiperfosfatemi gibi laboratuvar bulgularının da ortaya çıktığını bildirmiştir.

Prognoz açısından değerlendirildiğinde Schoeman ve arkadaşları (2013) CPV enteritisin olumsuz prognozunu gösteren biyobelirteçleri bir tablo halinde sıralamışlardır. Buna göre küçük yaş grubu, safkan köpek ırkları ve düşük kondisyonlu köpeklerde prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hematolojik olarak lökopeni, lenfopeni ve nötropeni tablosunun olması; serum biyokimyasal olarak da CRP değerinin 97,3 mg/L den büyük olmasının CPV enteritis prognozunu kötü etkileyen biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir.

2.1.5. CPV Tanısı

Köpek parvoviral enteritisi, distemper enfeksiyonu ve diğer viral enteritisler, hemorajik gastroenteritisler, salmonellozis, akut pankreatitis, hipoadrenokortisizm, yangısal bağırsak hastalığı, bağırsak invaginasyonu gibi enterik bakteriyel enfeksiyonlar, akut gastrointestinal rahatsızlıklar, gastrointestinal yabancı cisimler ve çeşitli zehirlenmeler gibi hastalıklarla klinik semptomlar açısından benzerlik göstermektedir (Mylonakis et al., 2016).

Koronavirüs, adenovirüs, morbillivirüsler, rotavirüsler, reovirüsler, norovirüsler gibi diğer bazı viral patojenler köpeklerde ishale neden olmaktadır. Bu nedenle şüpheli klinik vakalar her zaman laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. CPV enfeksiyonunun laboratuvar teşhisi için etkilenen köpeklerin dışkısı üzerinden gerçekleştirilen çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Decaro and Buonavoglia, 2012).

CPV enfeksiyonu teşhis yöntemleri, numunedeki virüs miktarını ve genotipini tespit etmek için kullanılmaktadır. Tanı yöntemleri içinde elektron mikroskobu (EM), virüs izolasyonu (VI), hemaglutinasyon (HA), immünokromatografi (IC), enzim bağlantılı immüno-sorbent testi (ELISA), koaglutinasyon testi, döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR, multiplex real-time PCR, rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA) gibi yöntemler yer almaktadır (Khatri et al., 2017).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Destekleyici Tedavi

Hasta hayvanlarda hayatta kalma oranı, herhangi bir tedavi yapılmazsa %9'a kadar düşebilmektedir (Mylonakis et al., 2016).

CPV, köpeklerde hafif semptomlardan şiddetli ölümcül sonuçlara kadar farklı klinik tablolar oluşturabilmektedir. Hastalığın kesin bir tedavi şekli yoktur. Hastaların yaşama şansını arttırmak için sıvı sağaltımı ile birlikte antimikrobiyal, antiemetik, antiviral tedavi yapılması gerekmektedir. Sağaltım büyük ölçüde semptomatik ve destekleyicidir.

Parvoviral enteritiste tedaviye kusma, ishal ve diğer klinik belirtiler düzeline kadar devam edilir. Genel olarak, klinik belirtilerdeki iyileşme lökosit sayısındaki artış ile belirginleşir; ancak aspirasyon pnömonisi, devam eden hipoglisemi, ödeme seyreden hipoalbüminemi veya invaginasyon gibi olumsuz durumların şekillenmesi daha yüksek morbiditeye ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olabilir (Mazzaferro, 2020).

Parvovirüs için ana tedavi yöntemi, dehidrasyon derecesine göre belirlenen sıvı tedavisi ve mevcut elektrolit seviyelerinin değerlendirilmesi ile bu hayvanların sıvı elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıdır (Sousa et al., 2021).

Ayrıca tedavi yaklaşımları arasında hipoglisemi ve hipokaleminin düzeltilmesi ile enteral beslenme desteği de yer almalıdır (Armenise et al., 2019).

Mylonakis ve arkadaşları (2016), CPV enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan antibiyotikler ve antiemetikleri ampisilin, sefoksitin, enrofloksasin, metoklopromid, ondansetron, dolasetron ve maropitant olarak bildirmiştir.

Kalli ve arkadaşları (2010), CPV enteritisli 94 köpekte tedavi amacıyla potasyum klorür ile desteklenmiş kristalloidlerden sürekli intravenöz (IV) yolla uygulamışlardır. Ayrıca ciddi hipovolemi veya hipoproteinemi şekillenmiş köpeklerde her hastaya göre özel olarak hesaplanmış hacimlerde sentetik kolloidleri içeren standart bir protokolle tedavi uygulamışlardır. Antiemetik olarak metoklopramidi IV bolus, sabit hızlı infüzyon veya her 6-8 saatte bir subkutan (SC) olarak uygulamışlardır. Ondansetron ise IV olarak 24 saatte bir uygulanmıştır. Antibiyotik olarak ampisilin, 8 saatte bir IV olarak ve/veya enrofloksasin, her 24 saatte bir, 5 güne kadar IV veya SC olarak uygulamışlardır.

Bazı köpeklerde antiemetikler (sabit hızda metoklopramid veya parenteral ondansetron infüzyonu gibi), famotidin H₂ reseptör blokerleri, tam kan veya plazma transfüzyonları, kolloid uygulamaları kısmi veya tam parenteral beslenmenin endike olduğu bildirilmiştir (Sykes, 2014).

Seftriakson (%51,5), ondansetron (%45,5) ve ranitidin (%46) parvoviral enteritisin destek tedavisi için en çok reçete edilen ilaçlardandır (Nizami vd., 2020).

Armenise ve arkadaşları (2019) CPV enteritisli 62 köpekte tedavi amacıyla günde iki kez IV enjeksiyonla 30 mg/kg ampisilin/sulbaktam, 1 mg/kg/gün SC maropitant sitrat ve bir kez 8 mg/kg SC sefovesin (3. nesil sefalosporin) kullanmıştır.

Tedavinin en kritik noktalarından bazıları uygun sıvı tedavisi ve yeterli kan glukoz konsantrasyonunun korunmasıdır. Mümkün olduğunda sıvılar damardan verilmeli ve gerektiğinde potasyum klorür ve dekstroze ile desteklenmelidir (Sykes, 2014). Genel olarak, tercih edilen sıvı laktatlı ringerdir ve durumun ciddiyetine bağlı olarak, glukoz çözeltisi ilave edilmeli ve potasyum konsantrasyonu normal düzeye getirilmelidir (Sousa et al., 2021).

Kocatürk ve arkadaşları (2010), CPV teşhis edilmiş 43 köpekte tedavi olarak potasyum klorür (20 mEq/L) eklenmiş %5'lik dekstroze solüsyonu ve laktatlı ringer solüsyonu kullanarak altı saat boyunca tedavi uygulamışlardır. Hipovolemik şok durumlarında, perfüzyonu yeniden sağlamak için hızlı IV sıvı uygulaması 90 ml/kg/saat'e kadar arttırılarak uygulanmıştır.

Etkilenen nörotransmitterleri stabilize etmek ve iştahı uyarmak için B vitaminlerinin kullanılması; ayrıca serbest radikallerin oluşumundan dolayı sinir sistemini korumak için antioksidan etkileri nedeniyle de A ve E vitaminlerinin de kullanılması önerilebilmektedir (Sousa et al., 2021).

Uygulanacak tedavi yöntemlerinden biri de antihelmintik tedavidir. Bu amaçla pirantel pamoat uygulaması yapılmaktadır. Pirantel pamoat, küçük hayvanlarda yuvarlak kurtların (*T. canis*, *T. leona*), kancalı kurtların (*Ancylostoma caninum*, *U. stenocephala*) ve kırbaçlı kurtların (*T. trichiura*) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bağırsak yolundaki duyarlı helmintlerin olgun ve olgunlaşmamış formlarına karşı etkilidir, ancak dokulardaki göç aşamalarına veya yumurtalara karşı etkili değildir. Kedi ve köpek yavrularında 2-3 haftalıktan itibaren yaygın olarak kullanılmaktadır (Wiebe, 2015).

2.1.6.2. Antiviral Tedavi Yöntemleri

Oseltamivir, başta insanlarda influenza tedavisinde kullanılsa da köpeklerde CPV enfeksiyonu için kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. CPV ile enfekte köpeklerde yapılan bir çalışmada, oseltamivir kullanılan gruptaki en belirgin farkın hospitalizasyon süresi boyunca hayvanlardaki kilo değişimleri ve lökosit sayılarının korunması olduğu bildirilmiştir (Savigny and Macintire, 2010).

Parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltımında standart sağaltıma ek olarak diyetle 7 gün boyunca günlük 400 mg/köpek dozunda klinoptilolit ilavesinin sağaltıma katkı sağlayacağı bildirilmiştir (Akdağ, 2014).

Rekombinant feline interferon omega (rFe IFN- ω) köpek parvovirusu için hala üzerinde çalışmalar yapılan ve kullanılan bir interferondur. Yapılan çalışmalarda CPV enfeksiyonu olan köpeklerde 2.5×10^6 IU/kg dozda günde bir defa damar içi olarak 3 gün boyunca interferon uygulanmıştır. Sonuç olarak çalışmalarda ölüm oranının azaltıldığı rapor edilmiştir (Mueller and Hartmann, 2021).

Üç aylık bir German Shepherd ırkı köpeğin saflaştırılmış immünoglobulin (damar içi 0,4 ml/kg dozda 5 gün boyunca), antibiyotik (Amoksisilin – Kloksasilin, 10 mg/kg), antihistaminik (Ranitidin 0,2 mg/kg), antiemetik (Ondansetron, 0,1 mg/kg), laktatlı ringer ve %5'lik dekstroz solüsyonları (10 ml/kg) kullanılarak tedavi edildiği ve yavrunun tedavinin 5. gününde sorunsuz bir şekilde iyileştiği bildirilmiştir (Rishikesavan et al., 2021).

CPV'li yavru köpeklere probiyotik verilmesi, dehidrasyon derecesi, kusma ve ishal görülme oranı, dışkı değişimi ve iştah açısından pozitif etki göstermektedir (Mazzaferro, 2020).

Probiyotikler ile ilgili yapılan başka bir çalışmada CPV'li köpeklere farklı probiyotik bakteri suşları içeren ticari probiyotik ürün 450×10^9 CFU/gün dozda, suya karıştırılarak, en az bir hafta ila üç hafta süreyle oral yoldan uygulanmış ve iyileşme sürecini kısaltmak için CPV tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Arslan vd., 2012).

2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz yanıt, konakçının nonspesifik yangısal reaksiyonudur ve doku hasarından çok kısa bir süre sonra şekillenir. Bu yanıt bazı plazma proteinlerinin kanda konsantrasyonlarında değişime sebep olmaktadır. Bunlar akut faz proteinleri

(AFP) olarak adlandırılır. AFP, yangısal durumlarda konsantrasyonlarındaki değişimlere göre negatif akut faz proteinleri ve pozitif akut faz proteinleri olarak gruplandırılır. Örneğin albümin ya da transferrin, yangı durumunda konsantrasyonlarındaki azalmadan dolayı negatif AFP; CRP, Serum amiloid A (SAA), haptoglobin, alfa-1-asit glikoprotein ve seruloplazmin ise serum konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle pozitif AFP olarak adlandırılmaktadır (Ceron et al., 2005).

AFP ayrıca sistemik yangısal süreç, immün mediated hastalıklar, neoplaziler ve operasyon gibi durumlarda konsantrasyonları değişen duyarlı belirteçlerdir. AFP, klasik yangı belirteçlerine göre daha hızlı tepki verir ve yarılanma süresi daha kısadır (Hindenberg et al., 2020).

CRP, köpeklerdeki önemli bir akut faz proteindir. Yangısal uyarımı takip eden 8 ila 24 saat içerisinde konsantrasyonu alt sınırın 100 katı kadar artabilir. CRP, lökosit sayısındaki değişime göre yangı prosesinin çok daha detaylı değerlendirilmesini sağlar (Hindenberg et al., 2020).

CRP, pnömokokal enfeksiyon şekillenen hastaların serumundaki pnömokokilerden polisakkarit C fraksiyonunu bağlama yeteneği sayesinde keşfedilmiş, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından CRP olarak adlandırılmıştır (Eckersall and Conner, 1988).

Pozitif AFP içinde yer alan CRP'nin ana biyolojik fonksiyonları arasında; bakterilere bağlandığında, fagositler tarafından bakteri alımını kolaylaştıran komplimentin bağlanmasını teşvik etmek ve mikroorganizmaların hücre zarı bileşenleri ile spesifik olarak etkileşime girdiği opsonizasyonda görev almak bulunmaktadır. Sitokinlerin indüksiyonu, kemotaksisin inhibisyonu ve nötrofil fonksiyonunun modülasyonunu sağlamak da CRP'nin temel görevleri arasında yer almaktadır (Ceron et al., 2005).

CRP aracılı kompleman aktivasyonu, kalp enfarktüsü gibi bazı doku değişikliği formlarında anahtar bir role sahiptir (Gruys et al.,2005).

Sağlıklı köpeklerin CRP konsantrasyonu 10-20 mg /L'nin altındadır. Çok nadir durumlarda köpek CRP konsantrasyonunun 900 mg /L'nin üstüne kadar arttığı rapor edilmiştir (Hindenberg et al., 2020).

Köpeklerde, glukokortikoidlerin farklı dozlarda ve prosedürlerde uygulanmasından sonra CRP konsantrasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (Ceron et al., 2005).

Sağlıklı köpeklerin serum CRP değerlerinde cinsiyete bağlı bir değişim gözlenmemiştir (Sevgisunar ve Şahinduran, 2014).

Başbuğ ve arkadaşları (2020), parvoviral enteritisli köpeklerde azalmış lökosit seviyesi ile artmış CRP seviyelerinin kötü prognozun bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir.

2.3. Probiyotikler

Probiyotikler, ağız yoluyla alındığında sindirim kanalında yaşayabilen, patolojik etkenlere karşı koruyucu ve tedavi edici yararlı etkileri olan, non-patojenik mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.

Probiyotik terimi, "yaşam için" anlamına gelen göreceli olarak yeni bir kelimedir ve günümüzde insanlar ve hayvanlar için yararlı etkileri olan bakterileri adlandırmak için kullanılmaktadır (FAO and WHO, 2001).

Probiyotik bakterilerin insan ve hayvanlarda sindirim bozuklukları ile mücadeledeki etki mekanizmaları ve etkileri çok sayıda bilimsel çalışma ile gösterilmiş ve desteklenmiştir. Probiyotik bakteriler, fizyolojik zorlanma sırasında konak organizmayı desteklemek, teknolojiye bağlı stresi azaltmak ve doğal veya farmakolojik olarak meydana gelen diyare sendromlarıyla mücadele etmek için çok çeşitli beslenme tekniklerinde kullanılmaktadır (Corcionivoschi et al., 2010).

Memeli gastrointestinal sisteminde çok sayıda mikroorganizma kolonize olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen bu mikroorganizmalar fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli rol oynamaktadır. Özellikle, köpeklerin ve kedilerin gastrointestinal sistemi, kompleks ve yüksek biyolojik çeşitliliğe sahip mikrobiyal bir ekosistem içermektedir (Mondo et al., 2019).

Köpeklerde midedeki bakteriyel yoğunluğun 10^4 - 10^5 CFU/g, ince bağırsakta 10^5 - 10^7 CFU/g, kalın bağırsakta ise 10^9 - 10^{11} CFU/g arasında olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal kanaldaki mikroorganizmalar ile konakçı arasında simbiyotik bir ilişki vardır (Hooda et al., 2012).

Son yıllarda DNA dizilim teknolojisi ve biyoinformatik konusundaki gelişmeler köpeklerin bağırsak mikrobiyomunun filogenetik ve fonksiyonel/metabolik karakterizasyonunun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Köpek bağırsağındaki baskın filum türleri arasında *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* bulunur (Hooda et al., 2012).

Laktik asit bakterilerinden probiyotik olarak kullanılanlar arasında *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Bifidobacterium* yer almaktadır (Boynukara vd., 2008).

Diğer yandan *Lactobacillus spp.*, köpeklerde bağırsak kanalının her bölgesinde bulunur ve özellikle *L. acidophilus* dominanttır. Ayrıca *L. fermentum*, *L. rhamnosus* ve *L. salivarius* da sağlıklı köpek bağırsağının birer parçası olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte hem hayvan tipi (*Bifidobacterium pseudolongum*, *B. animalis* vb.) hem de insan tipi (*B. catenulatum*, *B. bifidum* vb.) bifidobakteri türleri de köpek dışkısında bulunmuştur (Grzeskowiak et al., 2015).

Probiyotik tedavi, veteriner hekimlikte giderek daha popüler hale gelmektedir ancak, özellikle köpekler ve kediler için yapılan kontrollü araştırma sonuçları oldukça azdır (Weese and Arroyo, 2003). Köpeklerde gastrointestinal hastalıklar yaygındır ve ishalleri köpeklerin büyük bir yüzdesi tek veya tamamlayıcı tedavi olarak probiyotik almaktadır (Jensen and Bjørnvad, 2019). Ayrıca parvovirus tedavisinde de ek olarak probiyotiklerin kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir (Sousa et al., 2021).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine kusma ve/veya kanlı ishal şikayeti ile getirilen, 0-6 aylık yaş grubunda bulunan farklı ırk ve cinsiyette olan toplam 28 köpek incelendi. Çalışma verilerinin bilimsel ve istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için yapılan power analizi ile her çalışma grubunda 10 adet hayvan alınmasının yeterli olduğu tespit edildi. Ancak çalışma sonuçlarının zenginleştirilebilmesi amacıyla çalışmaya 28 hayvan dahil edildi ve tedavi etkinliğinin belirlenmesi için 5 gün ve daha uzun yaşayan 10'ar hasta ile devam edildi.

3.2. Hastalık Tanı Yöntemi

Hastaneye getirilen sahipli/sahipsiz köpekler tedaviye başlanmadan önce BIONOTE Vcheck CPV/CCV Ag (3 lines) test kiti\ CPV Ag test kiti (Güney Kore) (Şekil 3.1) kullanılarak Vcheck V200 Otomatik Veteriner Hormon Analiz ve Bağışıklık Testleri Cihazı (Güney Kore) (Şekil 3.2) ile antijen titrelerine bakılarak değerlendirildi. CPV yönünden pozitif tespit edilen hastalarda 0, 3., 5. ve/veya 7. günlerde tam kan ve serum örnekleri antikoagülanlı ve boş tüplere alındı. Ayrıca tedaviye dahil edilen bütün hayvanların her gün klinik skorlama sistemi ile tedaviye verdikleri cevap ve genel durumları değerlendirildi.



Şekil 3.1. Köpeklerde parvovirüs teşhisi için kullanılan VCHECK CPV Ag hızlı test kiti

Yukarıda belirtildiği gibi köpeklerde CPV enfeksiyonunu teşhis etmek için Vcheck CPV antijen test kitleri kullanıldı. Bu test kitlerinde köpek dışkılarında parvovirus antijenlerinin kalitatif tespiti için kromatografik immunoassay yöntemi kullanılmaktadır. Tanı amacıyla kitin üzerinde yer alan kullanım bilgileri doğrultusunda her hayvandan steril svaplar yardımı ile dışkı örneği alındı ve kit içinde bulunan diluent ile karıştırılarak bir dakika bekletildi. Vcheck V200 analiz cihazı açılıp bilgiler yazıldıktan sonra test kiti belirtilen talimatlara göre yerleştirildi. Otomatik pipet ile dışkı ve dilüent karışımından 100 µl alınıp test kiti üzerine belirtilen yuvacığa damlatıldı. On dakika bekledikten sonra cihazda belirtilen antijen titresi COI değeri 1 den küçük ise CPV negatif, COI değeri 1'e eşit ya da 1'den büyük ise CPV pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 3.2. VCHECK V200 Otomatik Veteriner Hormon Analiz ve Bağışıklık Testleri Cihazı

3.3. Klinik Muayene ve Skorlama

CPV tespit edilerek tez çalışmasına dahil edilen hastalar, hayvan hastanesinde 5-7 gün boyunca sahipleri tarafından imzalanan onay formu doğrultusunda bir örnek şartlarda hospitalize edildi. Hayvanlar her gün klinik değişimi değerlendirmek amacıyla özel olarak hazırlanan skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Hospitalizasyon süresi hayvanların klinik iyileşmelerine bakılarak belirlendi. Klinik ve hematolojik olarak iyileşen hayvanlar en az 5 gün süre ile tedavi edildi. Beş gün tedavi gören ve iyileşen hayvanlar hastane ortamında diğer enfektif hastalıklara yakalanmamaları için hasta sahiplerine teslim edildi ve 7. günde kontrole getirilmeleri için hasta sahipleri bilgilendirildi. Yedinci günde getirilen hastaların da hematolojik muayeneleri ve CRP analizleri yapılarak değerlendirildi. Fakat bütün hasta sahiplerinden geri dönüş sağlanamadı ve kontrol grubundan sadece 2, probiyotik grubunda ise 3 hayvanın 7. günde hematolojik ve CRP analizleri yapılabildiği için istatistiksel değerlendirmeye alınamadı.

Çalışmamızda kullanılan klinik skor sistemi (Şekil 3.3) Hyone-Myong ve arkadaşları (2002) ile Akdağ (2014)'a göre modifiye edilerek oluşturulmuştur. Bu sistemde klinik olarak yapılan fiziksel muayene bulgularından rektal ısı ölçümü, kapillar geri dolun süresi (CRT), dehidrasyon derecesi, mukozalar, kusma, dışkıının

kıvamı, ishalin içeriği ve sıklığı değerlendirmeye alınmıştır. Her bir köpek için günlük olarak saptanan muayene bulguları not edilmiş ve klinik skorlama tablosuna işlenmiştir.

HASTA TAKİP FORMU **Sağaltım Günü:**

Tarih:

Hasta Sahibi:

Hasta Adı:

Aşı Durumu:

Eşgali:

Yaşı: **Cinsiyeti:** **ırkı:**

Fiziksel Muayene Bulguları:

Rektal Isı:

Genel Kondüsyon:

- Bitkin (Bilinç yerinde, çevreye ilgili, aktif)
- Depresyon (Bilinç yerinde, çevreye ilgisiz, inaktif)
- Koma Hali (Bilinç yerinde değil)

Dehidratasyon;

- %0-4 (Düşük-Deri elastikiyetinde azalma var)
- %5-8 (Orta-Deri elastikiyetinde kalıcı azalma)
- %8-10 (Yüksek-Şiddetli dehidratasyon, şok durumu)

Dışkı Kıvamı;

Katı Yumuşak-Sıvı Hemorajik-Sıvı Dışkılama Sayısı:

Kusma;

Yok Var Şiddetli İçeriği:

Mukoz Membranlar:

Normal Hiperemik Solgun

Kapillar Dolum Zamanı: Normal(2-3) Uzamış(3-4) Çok uzamış(4+) Dkk:

Ölüm Sağaltımın kaçınıcı gününde:

Hızlı Test Kiti Uygulaması:

Şekil 3.3. Muayenede kullanılan hasta takip formu

3.4. Tedavi Uygulamaları

Kontrol grubundaki (n=10) hayvanlara uygulanan tedavi prosedürü; antibiyotik tedavisi (Amoksisilin-klavulanik asit, seftriakson), antiemetik tedavi (metoklopramid, omeprazol, ranitidin), vitamin-mineral desteği (duphalyte), hayvanın dehidrasyon ve kan pH'sının durumunu düzenleyecek şekilde sıvı sağaltımı uygulaması (Laktatlı ringer solüsyonu, %5'lik Dekstroz solüsyonu, % 0,09 NaCl solüsyonu, Voluven) antiparaziter tedavi (pirantel), beslenme desteği ve şok durumlarında hayvanın durumunu stabil hale getirmek için glukokortikoid verilmesi şeklinde uygulandı. Gerekli hallerde hayvanlara potasyum klorür (%7,5) %5'lik dekstroz solüsyonu içerisinde uygun dozlarda hazırlanarak takviye edildi.

Çalışma grubunda (n=10) ise kontrol grubundaki tedavi prosedürüne ek olarak ticari bir probiyotik preparatı (NBL Gold probiyotik, Türkiye) kullanıldı. Probiyotik preparatı *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* bulunan 2,5 milyar CFU probiyotik içermektedir. Bunun yanı sıra saşelerde galaktooligosakkarit (Lif), A, B1, B2, B6, C ve E vitaminleri bulunmaktadır.

Hastalara antibiyotik olarak amoksisilin-klavulanik asit (Synulox, Zoetis) 5 gün boyunca günde 1 defa deri altı olarak uygulandı. Ayrıca seftriakson (Novosef, Zentiva; Unacefin, Yavuz ilaç) 30 mg/kg dozda günde 1 defa damar içi olarak 5-7 gün boyunca uygulandı.

Antiemetik olarak metoklopramid (Metpamid, Sifar İlaç; Nastifran, Menta) toplamda 1 mg/kg dozda günde 1 defa damar içi yolla kusma devam ettiği sürece ve ranitidin (Ulcuran, Yavuz ilaç; Ranitab, Deva) 2-4 mg/kg dozda günde 1-2 defa damar içi yolla 5-7 gün boyunca uygulandı.

Vitamin, mineral ve amino asit desteği olarak tedavi süresi boyunca her gün 10 ml/kg dozda ticari solüsyonlardan (Duphalyte, Zoetis) damar içi yolla verildi.

Sıvı tedavisi olarak genel durumu kötü olan, CRT tablosu 3 saniye ve daha uzun süren ve kan parametrelerinde lökopeni ve/veya lenfopeni görülen hastalara 10 ml/kg dozda hidroksetil nişasta içeren bir hipertonic solüsyon (Voluven, Fresenius Kabi) uygulaması yapıldı. Vücut sıcaklığı 36 dereceden düşük olan ve şok durumunda gelen hayvanlara tek doz deksametazon (Şok dozu; 6-8 mg/kg, yangı dozu; 0,2 mg/kg) uygulandı. Sıvı tedavisinde %5 Dekstroz ve Laktatlı ringer

solüsyonları hayvanın 24 saatlik sıvı ihtiyacı hesaplanarak her gün damar içi olarak verildi. Her bir hayvan için 24 saatlik sıvı ihtiyacı; dehidrasyon derecesi hesaplanarak (Dehidrasyon derecesi x Canlı ağırlığı x 10), günlük alması gereken sıvı miktarı (Genç hayvanlar için 130ml x Canlı ağırlığı), kusma ve ishal ile kaybettiği sıvı miktarları toplanarak hesaplanmıştır. Bulunan sıvı miktarının %40'ı ilk 4 saat içinde her bir hayvana uygulanmaya çalışıldı. Kalan miktar 20 saatte damar içi yavaş infüzyon olarak verilerek sıvı sağaltımına devam edildi.

Antiparaziter olarak hasta köpeklere ilk gün 10 mg/kg dozda tek doz pirantel (Kontil, Bilim İlaç) uygulaması yapıldı. İki hafta sonra 2. doz antiparaziter ilaç uygulaması için de hasta sahipleri bilgilendirildi.

Tedavi sürecinde hayvanlardaki klinik iyileşmeyi takip ederek yeme içmeye başladıklarında ihtiyaçlarını gidermek için yaş mama, kuru mama ve destekleyici mamalar ile takviye yapıldı.

Çalışma grubuna dahil edilen hayvanlara probiyotik uygulaması klinikte kaldıkları sürece bizim tarafımızdan, devamında ise en az 10 gün boyunca günde 2 defa oral olarak hasta sahipleri tarafından uygulanmaya çalışıldı.

3.5. Tam Kan Analizi

Tez çalışmasına dahil edilen hayvanlardan (n=20) Vena cephalica antebrachi'sinden, Vena saphena ve/veya Vena jugularisten 0, 3., 5. ve getirilenlerde 7. günlerde antikoagülanlı tüplere ve boş tüplere alınan serum örnekleri incelendi. Tam kan örnekleri belirlenen günlerde MINDRAY BC5000 Vet (Çin) (Şekil 3.4) cihazıyla değerlendirildi.

Boş tüplere alınan serum örnekleri ise CRP düzeylerine bakılması amacıyla genel analiz yapılana kadar -18 °C derecede saklandı.



Şekil 3.4. MINDRAY BC5000 Vet hemogram cihazı.

3.6. CRP Analizi

Boş tüplere alınan serum örneklerinde CRP düzeylerine FUJIFILM DRI-CHEM NX500i (Japonya) cihazında (Şekil 3.5) FUJIFILM DRI-CHEM SLIDE VC-CRP (Japonya) kitleri (Şekil 3.6) ile bakıldı. CRP için cihaz ölçümü referans aralığı 0.3-7.0 mg/dL (3-70 mg/L) olarak bildirilmiştir.



Şekil 3.5. FUJIFILM DRI-CHEM NX500i cihazı



Şekil 3.6. CRP analizi için kullanılan kiti diluenti

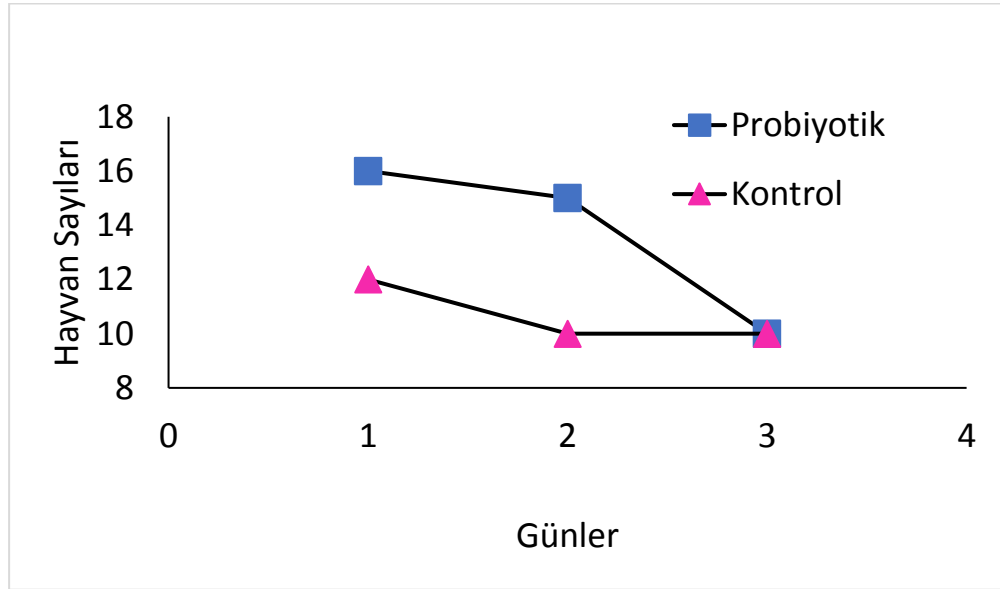
3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisanslı SPSS v21 bilgisayar programı yardımı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk Test ile belirlendi. Sağ kalan 20 hayvanın ortalama klinik skorları, rektal ısı ve CRP değerleri ile ilgili her deneme gününde gruplar arasındaki fark, verilerin parametrik veya non-parametrik olmasına bağlı olarak Independent Sample T Test veya Mann Whitney U Test ile yapıldı. İncelenen parametrelerin zamana bağlı değişimleri ise İki Yönlü Varyans Analizi (Two Way ANOVA) veya Freidman İki Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Her grubun günler arasında farklılıkları ise Paired Samples T Test ile belirlendi.

Çalışma dizaynı ve deneme protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay tarih ve numarası: 14.07.2020, 2020/38)

4. BULGULAR

Yapılan power analizi sonucunda normalde her grupta yer alacak toplam 10 hayvanın istatistiksel değerlendirme için yeterli olacağı saptanmıştır. Çalışmada toplam 28 köpekte CPV tespit edilmiştir. Hastalar gruplara rastgele dağıtılarak 16'sı probiyotik grubuna, 12'si ise klasik tedavi grubuna dahil edilmiştir. Probiyotik grubunda bulunan 6 hastadan 1'i 2. günde, 5 tanesi 3. günde; kontrol grubunda bulunan 2 hasta ise birinci gün kaybedilmiştir. Bu nedenle, çalışmaya gruplar arasındaki tedavi etkinliği ve klinik etkinliğin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla beş gün ve daha uzun yaşayan 20 hayvan ile devam edilmiştir. Hayvanlar gruplara rastgele eşit olarak dağıtılmıştır (n=10). Yaşayan ve kaybedilen hayvanların günlere göre dağılımı grafikte gösterilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların günlere ve gruplara göre yaşama ve kaybedilme sayıları

4.1. Klinik Skor

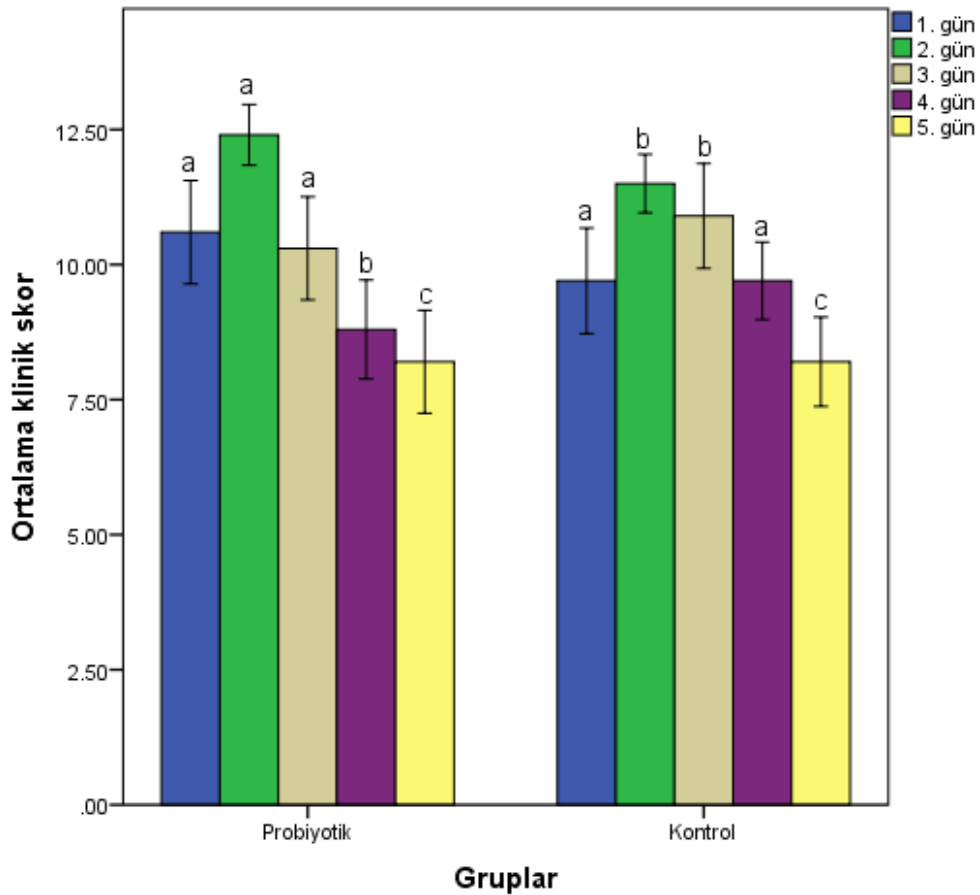
Probiyotik grubunda özellikle üçüncü günden sonra klinik skorlarda azalma görülmesine rağmen hiçbir deneme zamanında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.2).

Skorların zamana bağlı değişimleri istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0,001$), grupxzaman etkileşiminde önemlilik saptanmamıştır ($p=0,575$).

Her iki grubun ayrı ayrı deneme zamanlarındaki ortalama klinik skorlarına bakıldığında, probiyotik grubunda istatistiksel olarak önemli olmasa da 2. gün yükselen skorlar, 3. günde kontrol seviyesine inmiş ($p>0,05$) ve 4. günden itibaren başlangıçtaki klinik skorların istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise, 2. ve 3. gün skorları başlangıca göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselmiş ($p<0,05$) ve 4. günde ise başlangıçtaki seviyesine dönmüştür ($p>0,05$). Klinik skorlarda hastaların geldiği güne düşüş ancak 5. günde görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 4.2).

Bu veriler, her iki grupta da klinik skorların zamana bağlı olarak azaldığı, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmasa da, probiyotik uygulamasının iyileşme sürecini hızlandırmada yararlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Probiyotik ve kontrol grubunda ortalama klinik skorların günler arasındaki farklılıkları Şekil 4.2 ve Tablo 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.2. Probiyotik ve kontrol grubunda ortalama klinik skorların günler arasında farklılıkları.
^{a,b,c}Farklı harfler günler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir ($p<0,05$)

Tablo 4.1. Probiyotik ve kontrol grubunun ortalama klinik skorlarının günlere göre farklılıkları (Ortalama±Standart Hata)

Günler	Probiyotik	Kontrol
1	10,60±0.96 ^a	9,70±0.98 ^a
2	12,40±0.56 ^a	11,50±0.54 ^b
3	10,30±0.96 ^a	10,90±0.97 ^b
4	8,80±0.92 ^b	9,70±0.72 ^a
5	8,20±0.95 ^c	8,20±0.83 ^c

^{a,b,c}Farklı harfler günler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.3. Kontrol grubuna dahil edilen şiddetli dehidrasyon ve kanlı ishali olan bir hasta (Tedavi öncesi)



Şekil 4.4. Probiyotik grubuna dahil edilen ve şiddetli dehidrasyonu olan hasta (Tedavi öncesi)



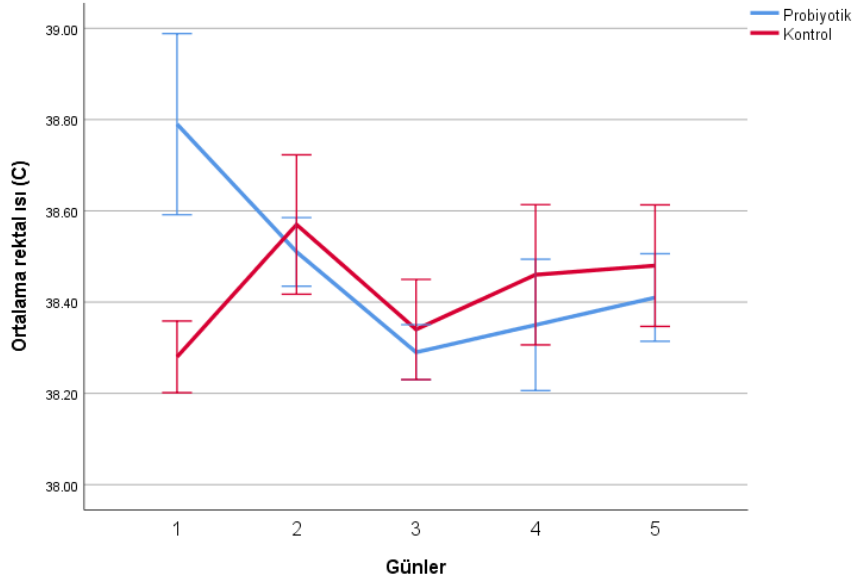
Şekil 4.5. Probiyotik grubuna dahil edilen hastanın iyileşmiş hali (Tedavi sonrası)

4.1.1 Rektal Isı

Hayvanların ortalama rektal ısı değerlerine bakıldığında (Şekil 4.6), her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak, probiyotik grubunda klinik skorlarda olduğu gibi iyi yönde çok daha hızlı bir değişim olduğu saptandı.

Rektal ısı değerlerinin zamana bağlı değişimlerinin ($p=0,319$) ve grupxzaman etkileşiminin ($p=0,68$) de istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi.

Çalışmada kullanılan hayvanların rektal ısı değerlerinin zamana bağlı değişimi Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Çalışmada kullanılan hayvanların rektal ısı değerlerinin zamana bağlı değişimi (Ortalama±Standart Hata). Deneme zamanlarında ve zamana bağlı olarak istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0,05$)

4.2. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

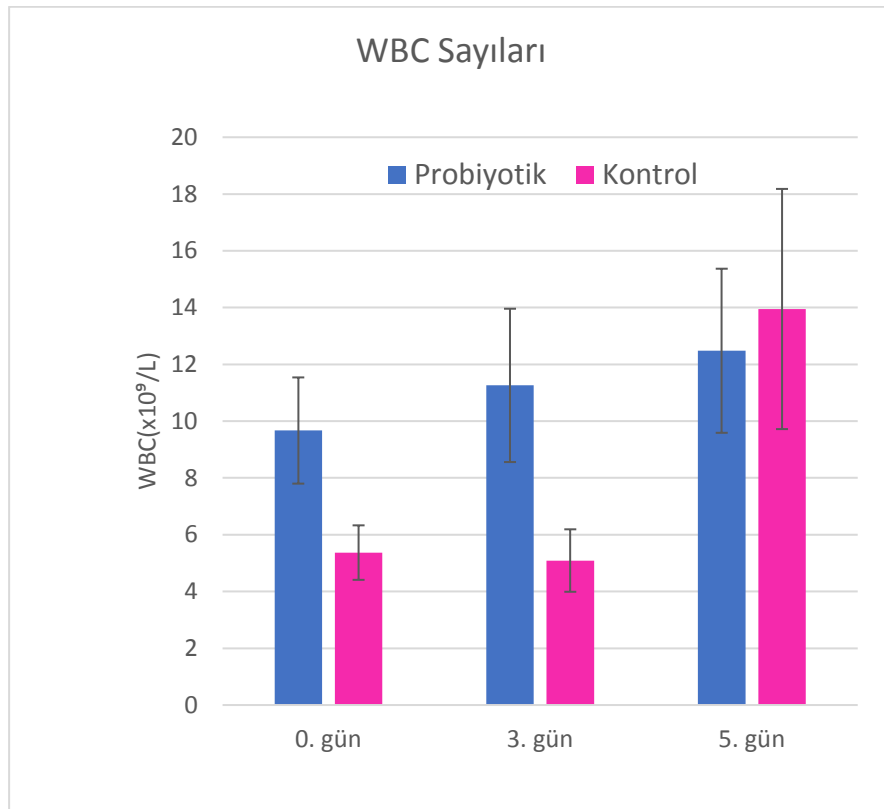
Denemeye alınan 20 hayvanın 0, 3. ve 5. günlerde tespit edilen kan parametreleri açısından her deneme zamanında ve zamana bağlı olarak gruplar arasında fark olup olmadığı incelendi.

Genel olarak bakıldığında her deneme zamanında 3. günde WBC ($p=0,048$), NEU ($p=0,015$) ve NEU% ($p=0,003$) ve 5. günde BAS% ($p=0,020$) değerlerinin iki grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı olduğu görüldü. Diğer

parametreler açısından hiçbir deneme zamanında gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Zamana bağılı değişim ise her parametre için ayrı ayrı incelendi. Sonuç olarak WBC, LYM, MON, NEU%, MON%, EOS%, HCT, MCV, MCH, PLT, MPV ve PCT değerlerinde zamana bağılı değişimin önemli düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$).

Gruplar arasında WBC sayıları açısından tedavinin 3. gününde istatistiki farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Probiyotik grubunda WBC sayısı açısından 0, 3 ve 5. günler arasında farklılık önemli bulunurken, kontrol grubunda 0 ve 3. günler arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$), ancak 5. gün ile 0 ve 3. günler arasında istatistiksel olarak farkın önemli olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Günlere bağılı olarak WBC sayısının gruplardaki değişimi grafik olarak gösterilmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Gruplardaki hayvanların günlere göre WBC sayılarının değerlendirilmesi (n=20) (Ortalama±Standart Hata)

Nötrofil sayılarında 3. gün itibari ile farkın gruplar arasında istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Lenfosit sayıları için örnek alınan günlerde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak hem probiyotik hem de kontrol grubunda kendi içinde 0. ve 3. günler ile 5. günler arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplardaki monosit sayıları değerlendirildiğinde, kontrol ve probiyotik grubu arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Diğer yandan her iki grupta da kendi içinde 0. gün ile tedavinin 3. ve 5. günleri arasında istatistiksel farkın önemli olduğu saptandı ($p<0,05$).

Gruplar arasında tedavinin 3. gününde nötrofil yüzdeleri arasında istatistiksel farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Probiyotik grubunda 0. ve 3. günler arasında fark tespit edilmezken ($p>0,05$), 5. günle ilk iki analiz arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise kendi içinde 0. ve 5. günler arasında istatistiksel önemlilik saptanmazken ($p>0,05$), 3. gün ile aralarındaki farkın önemli olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplar arasında tedavinin 3. gününde monosit yüzdeleri arasında istatistiksel farklılık önemli bulunmadı ($p>0,05$). Probiyotik grubunda 3. ve 5. günler arasında fark tespit edilmezken 0. günle aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise kendi içinde 0. ve 5. günler arasında istatistiksel önemlilik saptanmazken 3. gün ile aralarındaki farkın önemli olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Eozinofil yüzdelerindeki değişimler gruplar içerisinde önemli bulundu. Hem probiyotik hem de kontrol grubunda 0. ve 3. günler arasında fark yokken ($p>0,05$), 5. gün ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Yüzde bazofil değerleri için gruplar arasında tedavinin 5. gününde istatistiksel fark tespit edildi ($p<0,05$).

Platelet ve Plateletkrit değerleri incelendiğinde her iki grup içinde de 0, 3. ve 5. günler arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Gruplar arasında MPV değerleri arasında günlere bağlı herhangi bir farklılık olmamasına karşın ($p>0,05$), probiyotik ve kontrol grubunun her ikisinde de 0. gün ile 3. ve 5. tedavi günleri arasında grup içindeki değerlerde istatistiksel olarak farklılığın önemli olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Çalışmada yer alan hayvanların kan parametrelerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Hayvanların kan parametrelerinin zamana bağlı değişimi (n=20) (Ortalama±standard hata)

Parametre	Zaman (gün)	Probiyotik (n=10)	Kontrol (n=10)
WBC (x10⁹/L)**	0	9.67±1.87 ^x	5.37±.96 ^x
	3	11.26±2.70 ^{a,y}	5.09±1.1 ^{b,x}
	5	12.48±2.89 ^z	13.95±4.23 ^y
NEU (x10⁹/L)	0	7.39±1.78	3.65±.85
	3	7.15±1.70 ^a	2.33±.58 ^b
	5	8.56±2.40	10.06±3.54
LYM (x10⁹/L)**	0	.98±.35 ^x	.86±.17 ^x
	3	1.45±.23 ^x	1.22±.25 ^x
	5	1.97±.40 ^y	1.74±.35 ^y
MON (x10⁹/L)**	0	1.03±.30 ^x	.58±.17 ^x
	3	2.31±1.13 ^y	1.30±.41 ^y
	5	1.81±.47 ^y	1.91±.60 ^y
EOS (x10⁹/L)	0	.22±.06	.16±.04
	3	.22±.06	.15±.03
	5	.13±.03	.11±.03
BAS (x10⁹/L)	0	.04±.02	.11±.05
	3	.10±.04	.08±.02
	5	.04±.02	.10±.03
NEU (%)**	0	.70±.05 ^x	.62±.05 ^x
	3	.63±.05 ^{a,x}	.42±.04 ^{b,y}
	5	.58±.06 ^y	.65±.04 ^x
LYM (%)	0	.12±.03	.18±.04
	3	.16±.03	.28±.05
	5	.24±.06	.18±.04
MON (%)**	0	.15±.04 ^x	.12±.03 ^x
	3	.17±.04 ^y	.24±.04 ^y
	5	.16±.03 ^y	.14±.02 ^x
EOS (%)**	0	.02±.005 ^x	.03±.006 ^x
	3	.02±.006 ^x	.03±.008 ^x
	5	.013±.003 ^y	.009±.003 ^y
BAS (%)	0	.009±.004	.02±.01
	3	.013±.008	.01±.003
	5	.003±.002 ^a	.009±.002 ^b
RBC (x10¹²/L)	0	6.15±.27	5.54±.25
	3	5.95±.32	5.56±.35
	5	5.78±.30	5.30±.36
HGB (g/dL)	0	14.53±.80	13.66±.60
	3	14.06±.84	13.48±.83
	5	13.64±.90	12.77±.79

HCT (%)**	0	.40±.02 ^x	.38±.02 ^x
	3	.39±.02 ^y	.38±.02 ^x
	5	.37±.02 ^y	.35±.02 ^y
MCV (fL)**	0	65.75±1.63 ^x	69.62±1.7 ^x
	3	65.61±1.82 ^x	69.32±1.71 ^x
	5	64.90±1.85 ^y	67.66±1.57 ^y
MCH (pg)**	0	23.62±.72 ^x	24.68±.43 ^x
	3	23.66±.67 ^x	24.24±.44 ^x
	5	23.39±.68 ^y	24.21±.44 ^y
MCHC (g/L)	0	358.90±4.63	355.50±5.14
	3	361.00±5.7	350.30±3.8
	5	360.30±4.52	358.60±4.70
RDW-CV	0	.169±.02	.15±.005
	3	.173±.02	.15±.004
	5	.173±.01	.15±.006
RDW-SD (fL)	0	42.75±2.82	41.99±1.32
	3	43.20±3.41	41.96±1.04
	5	42.43±2.40	41.12±1.60
PLT (x10⁹/L)**	0	291.50±33.2 ^x	351.80±58.2 ^x
	3	383.40±57.5 ^y	486.00±57.1 ^y
	5	441.30±67.3 ^z	410.30±66.2 ^z
MPV (fL)**	0	10.55±.44 ^x	10.44±.39 ^x
	3	9.92±.48 ^y	9.82±.38 ^y
	5	9.28±.32 ^y	9.29±.38 ^y
PDW	0	15.55±.19	15.86±.22
	3	15.88±.18	15.73±.10
	5	15.54±.16	15.71±.12
PCT (mL/L)**	0	3.04±.30 ^x	3.54±.50 ^x
	3	3.75±.60 ^y	4.61±.40 ^y
	5	4.09±.65 ^z	4.02±.71 ^z

^{a,b} Aynı satırdaki değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05).

**Zamana bağlı değişim istatistiksel olarak önemli (p<0,05), grupx zaman etkileşimi önemsizdir (p>0,05).

^{x,y,z} Aynı sütündeki farklı harfler günler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir (p<0,05).

4.2.1 Yaşamayan Hastaların Hematolojik Parametreleri

Çalışma sırasında hayatını kaybeden 8 hastadan probiyotik grubunda bulunan 6 hastanın biri 2. günde, 5 tanesi 3. günde kaybedildi. Kontrol grubunda bulunan 2 hastanın ikisi de ilk gün kaybedildi. Çalışma esnasında hayvanlardan ilk gün alınan kan örnekleri incelendi ve hematolojik olarak ortalama değerleri hesaplandı. Ölen 8 hayvanın ilk gün ortalama kan parametreleri Tablo 4.3'de yer almaktadır.

Tablo 4.3. Ölen hayvanların ilk gün hematolojik parametreleri ortalamaları (n=8)

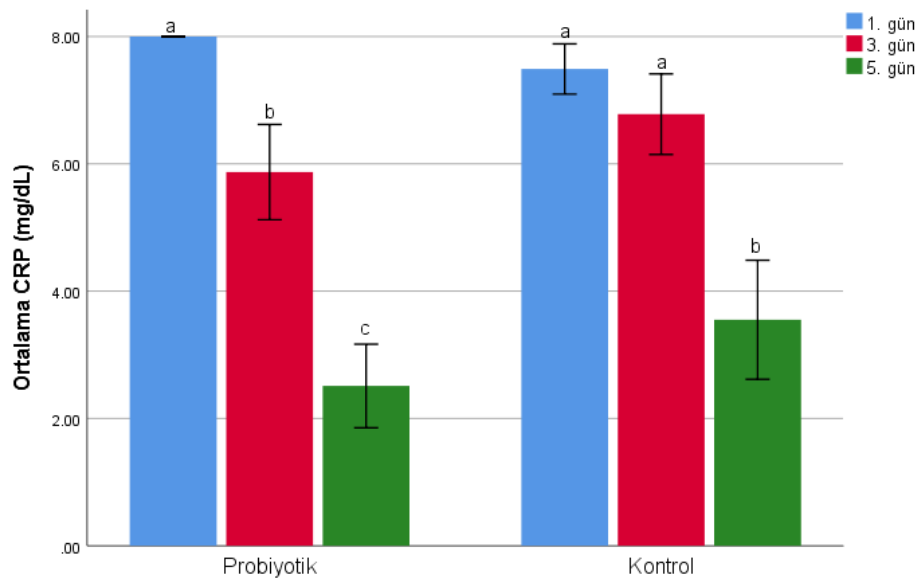
Parametre	Probiyotik (n=6)	Kontrol (n=2)	Ortalama
WBC (x10⁹/L)	4.08	1.6	2.84
NEU (x10⁹/L)	2.63	0.515	1.57
LYM (x10⁹/L)	0.87	0.43	0.65
MON (x10⁹/L)	0.23	0.165	0.1975
EOS (x10⁹/L)	0.33	0.015	0.1725
BAS (x10⁹/L)	0,02	0.04	0.03
NEU%	0,55	0.422	0.486
LYM%	0,32	0.391	0.3555
MON%	0,07	0.1425	0.1062
EOS%	0,05	0,0145	0.032
BAS%	0.01	0.035	0.0225
RBC (x10¹²/L)	3.97	7.88	5.925
HGB (g/dL)	9.22	18	13.61
HCT (%)	0.28	0.493	0.3865
MCV (fL)	71.60	62.5	67.05
MCH (pg)	23.3	22.9	23.10
MCHC (g/L)	326.33	367.00	346.66
RDW-CV	0.15	0.163	0.1565

RDW-SD (fL)	42.07	41.45	41.76
PLT (x10⁹/L)	350.17	295.5	322.83
MPV (fL)	10.77	9.35	10.06
PDW	16.18	15.3	15.74
PCT (mL/L)	3.74	2.735	3.24

4.3. Serum CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

CRP değerleri açısından da deneme zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak probiyotik grubunda başlangıçta çok yüksek olan CRP değerinin 3. ve 5. günlerde kontrol grubuna göre çok daha hızlı bir şekilde düştüğü görüldü. Gruplar içinde zamana bağlı değişim ise istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,01$). Grupx zaman etkileşiminde ise istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ($p=0,278$).

Farklı deneme günlerinde belirlenen CRP değerleri Şekil 4.8 ve Tablo 4.4’de görülmektedir.



Şekil 4.8. 0, 3 ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri. Deneme zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Zamana bağlı değişim ise her iki grupta istatistiksel olarak önemli ($p<0,01$), grupx zaman etkileşimi ise önemsizdir ($p>0,05$).

^{a,b,c}Farklı harfler günler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir (p<0,05) (Ortalama±Standart Hata).

Tablo 4.4. 0, 3 ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri (mg/dL) (Ortalama±Standart Hata)

Günler	Probiyotik (n=10)	Kontrol (n=10)
0	8.00±0.00 ^a	7.49±0.40 ^a
3	5.87±0.75 ^b	6.78±0.63 ^a
5	2.51±0.66 ^c	3.55±0,94 ^b

^{a,b,c}Farklı harfler günler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu göstermektedir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Miranda ve arkadaşları (2015), köpeklerde CPV oluşumunu etkileyen faktörler üzerine yaptıkları çalışmada yaşları 6 hafta ile 2 yaş arasında değişen CPV pozitif köpekleri incelemiştir. Sonuçta 12 ayla kadar olan köpeklerin, yaşlı hayvanlara göre CPV hastalığına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Mevsimsel olarak sonbahar aylarında hastalığın görülme olasılığı yaz aylarına göre daha yüksek bulunmuştur.

CPV'den en çok etkilenen hayvanların 0 ile 6 aylık yaş grubundaki köpekler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erkek köpeklerin hastalıktan dişilere göre daha fazla etkilendiği de saptanmıştır (Prittie, 2004; Nizami et al., 2020). Bu çalışmaya 0-6 aylık yaş grubundaki 28 hayvan dahil edilmiştir. 0-6 aylık yaş aralığı hastalığın en riskli ve hayatta kalma oranı en düşük olan grup olduğu için probiyotik etkinliğinin daha belirgin değerlendirilmesi için bu yaştaki hayvanlar seçilmiştir. CPV tespit edilen erkek hayvan oranı ise diğer bildirimlerden farklı olarak %39,28 olarak tespit edilmiştir.

Kalli ve arkadaşları (2010), CPV tespit edilen 94 köpekte yaptıkları çalışmada fiziksel muayene sonucunda hasta hayvanlarda sıkça gözlemlenen bulguları bildirmişlerdir. Depresyon/uyuşukluk (67/94), anoreksi (65/94), ishal (65/94), kusma (62/94) ve dehidrasyon (60/94) en belirgin bulgular olarak belirlenmiştir. İshal tespit edilen 65 köpektен 48'inde ishali hemorajik olduğu, 17 köpekte ise hemorajik olmayan ishal görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca mukozalarda solgunluk (32/94) ve uzamış CRT (31/94) diğer klinik belirtiler arasında yer almaktadır. Hasta hayvanlarda şikayetlerin çalışmaya dahil edilmeden 1 ila 7 gün öncesinde şekillendiği tespit edilmiştir. Salem (2014)'in yaptığı çalışmada ise CPV ile enfekte köpeklerde gözlemlenen ateş (17/24), kanlı ishal (17/24), ishal (7/24), kusma (12/24) ve dehidrasyonun (24/24) en belirgin klinik bulgular olduğu rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasında, bildirimlere paralel olarak CPV teşhis edilen köpeklerde kusma (13/20), ishal (14/20), kanlı ishal (6/20) ve dehidrasyonun (20/20) en önemli klinik bulgular olduğu görülmüştür.

Chalifoux ve arkadaşları (2021), CPV enteritisli köpeklerde prognostik göstergeler üzerine yaptıkları çalışmada 283 köpekte (%89) dehidrasyon tespit etmişlerdir. Yüzdesel olarak dehidrasyon skoru kaydedilen köpeklerden (n=204) 59 köpek (%29) %5 ila %6 dehidre, 84 köpek (%41) %7 ila %8 dehidre, 53 köpek

(%26) %9 ila %10 dehidre, 6 köpek (%3) %11 ila 12 dehidre ve 2 köpek (%1) %13 ila 14 dehidre olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda CPV enteritisli 20 köpekte ilk günlerde yapılan klinik muayenelerde hastaların dehidrasyon durumu klinik skorlama sisteminde yüzde olarak değerlendirilmiştir. Skorlama sistemi sonucunda 8 köpek (%40) %4 dehidre, 11 köpek (%55) %6-8 dehidre, 1 köpek (%5) %8-10 dehidre olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada da yukarıdaki bildirimlere benzer olarak hayvanların çoğunda %6-8 aralığında dehidrasyon tespit edilmiştir.

Söz konusu çalışmaya dahil edilen bütün hayvanlarda günlük olarak vücut ısıları değerlendirilmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Daha önce de bildirildiği gibi bu tez çalışmasında CPV enteritis tespit edilen köpeklerdeki klinik değişiklikler günlük skorlama sistemi ile takip edilmiştir. Gruplar arasında ortalama klinik skorlar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Her iki grubun ayrı ayrı deneme zamanlarındaki ortalama klinik skorlarına bakıldığında, probiyotik grubunda 2. gün tedavinin ilk gününe göre klinik skorlarda artış görülmüştür. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Skorlar 3. günde ilk gün seviyesine inmiş ($p>0,05$) ve 4. günden itibaren klinik skorların başlangıçtakine göre önemli düzeyde azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise, 2. ve 3. gün skorları başlangıca göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselmiş ($p<0,05$) ve 4. günde ilk gün seviyesine ulaşmıştır ($p>0,05$). Klinik skorlarda başlangıca göre düşüş ancak 5. günde görülmüştür ($p<0,05$).

Bu veriler, her iki grupta da klinik skorların zamana bağlı olarak azaldığı, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmasa da, probiyotik uygulamasının skorlarda daha hızlı bir düşüşe neden olduğu ve dolayısıyla iyileşme sürecini hızlandırmada yararlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Kelley ve arkadaşları (2009), yaptıkları çalışmada hayvanlarda klinik skorlamada dışkıyı değerlendirmek için 1) ideal, sert dışkı; 2) yumuşak, amorf dışkı; 3) biraz partikül madde içeren viskoz sıvı dışkı şeklinde bir skorlama sistemi kullanmışlardır. Bu çalışmada da klinik muayene bulgularından biri CPV enfeksiyonu tespit edilen hayvanlarda dışkının değerlendirilmesidir. Dışkı skorlaması

1) Katı (normal dışkı), 2) Yumuşak-sıvı (kıvamlı ve/veya cıvık), 3) Hemorajik (kanlı ve/veya partiküllü) olarak 3 grupta incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda hospitalizasyonun ilk gününde yapılan fiziksel muayene sonuçlarına göre 2 köpekte katı dışkılama, 7 köpekte yumuşak-sıvı dışkılama ve 7 köpekte hemorajik dışkılama tespit edilmiştir. Ayrıca probiyotik grubundaki köpeklerde kontrol grubuna göre daha kısa sürede dışkının normal kıvamına döndüğü gözlemlenmiştir.

Parvovirus enfeksiyonlarında, hematolojik parametrelerde hastalığın şiddetine bağlı olarak genellikle lökopeni, lenfopeni ve nütropeni gibi değişiklikler görülmektedir (Arslan vd., 2012; Castro et al., 2013; Schoeman et al., 2013). Otto ve arkadaşları (1997), köpeklerde ishalin şekillendiği ilk gün alınan kan örneklerinin %33'ünde lökopeni tablosunun görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bu çalışmada hasta hayvanlardan alınan kan örnekleri incelenmiş ve ilk gün alınan kan örneklerinin %45'inde lökopeni, %60'ında lenfopeni, %45'inde nütropeni ve %5'inde panlökopeniye yönelik hematolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel değerlendirme sonucunda kontrol grubu ve probiyotik grubu arasında lökosit, nötrofil sayıları ve nötrofil yüzdeleri yönünden anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

CPV enfeksiyonu, özellikle dolaşımdaki ve doku ile ilişkili lenfositlerin enfeksiyonuna, sıklıkla da nütropeni ile ilişkili olan akut lenfopeniye neden olur. Lenfositoliz, timus korteksinde şekillenir ve CPV ile enfekte köpek yavrularında, timus korteksinin yıkımına ve çökmesine neden olmaktadır. Bu durum kemik iliğinde lökosit öncülerinin yok edilmesiyle birlikte enfekte hayvanlarda önemli düzeyde lökopeni ile sonuçlanmaktadır (Mazzaferro, 2020) ve şekillenen şiddetli lenfopeniyi açıklamaktadır (Armenise et al., 2019).

Lenfositler bağışıklık sisteminin önemli unsurlarından biridir (Guo et al., 2021). Kanda lenfopeniyi, artan lenfosit proliferasyonu takip eder. Sistemik lenfoid dokularda kanin parvovirus replikasyonu artar. Artan replikasyon sonucunda yüksek virüs titresi viremiye neden olur (Meuneir et al., 1985).

Kalli ve arkadaşları (2010) da lökopeni tablosunu, lökosit sayısının mikrolitrede 6000 ve lenfopeni tablosunu da mikrolitrede 1000 hücrenin altında olması şeklinde tanımlamıştır. Mylonakis ve arkadaşları (2016) ise başka bir

çalışmada lökopeniyi 4500/ μ L hücreye eşit ya da küçük; lenfopeniyi ise 1000/ μ L hücrenin altında olması şeklinde bildirmiştir.

Kalli ve arkadaşları (2010), CPV enfeksiyonunun oluşumu, hayvanların hastanede kalış süresi ve nihai sonuçları üzerine yaptıkları bir çalışmada 76 köpekte hematolojik parametreleri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak anemi (HCT<%30) (11/76), lökopeni (<6000/ μ L) (26/75), nötropeni (<3000/ μ L) (24/61), lenfopeni (<1000/ μ L) (37/61) ve monositopeni (<150/ μ L) (16/61) bulgularının şekillendiğini bildirmişlerdir.

Baştan ve arkadaşları (2013) ise CPV enteritisli köpeklerde ölen ve yaşayan hayvanlar arasındaki hematolojik parametreleri karşılaştırmış ve sonuç olarak ilk gün alınan kan örneklerinde lökosit ve lenfosit sayılarının CPV prognozunun belirlenmesinde önemli rolü olduğunu saptamışlardır.

Başbuğ ve arkadaşları (2020), CPV enteritisli köpeklerde lökosit değerinin 4500/ μ L'nin altında olmasının prognoz açısından önemli olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalarında yaşamayan CPV enteritisli köpeklerin lökosit sayılarının, kontrol grubu ve hayatta kalan parvoviral enteritisli köpeklere göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da ölen hayvanların ortalama lökosit sayısının 4500/ μ L'nin altında olması önceki bildirimlerle uyumlu bulunmuştur.

İshal şikayeti ile getirilen 35 köpekte yapılan bir çalışmada hayvanlarda Kanin distemper virüs (CDV) (n=11) ve CPV (n=24) teşhis edilmiştir. Bu hayvanlarda hematolojik çalışmalar sonucunda normal referans aralıkları ile karşılaştırıldığında hem CPV ile enfekte köpeklerde hem de CDV ile enfekte köpeklerde RBC değeri, HGB, HCT yüzdesi, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarında düşüş olduğu saptanmıştır (Salem, 2014). Salem'in bildirimleri ile bu tez çalışmasının verileri birbiri ile örtüşmektedir. RBC değerindeki düşüş gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır fakat HCT değerindeki düşüş istatistiksel olarak grupların kendi içinde zamana bağlı değişimlerine bakıldığında anlamlıdır. Ayrıca bu çalışmada gruplar arasında RBC değerindeki değişim istatistiksel olarak önemli olmamasına karşın, klinik muayenelerde özellikle tedavinin ilk günlerinde probiyotik (n=10) grubundaki 9, kontrol (n=10) grubunda 6 köpekte mukozaların solgun olduğu tespit edilmiştir.

Goddar ve arkadaşları (2008), CPV enteritisli hastaların hastanede kaldığı ilk 24 saat içindeki kan parametrelerinde lökosit sayısının $4500/\mu\text{L}$, lenfosit sayısının $1000/\mu\text{L}$ ve monosit sayısının $150/\mu\text{L}$ üzerinde olmasının CPV enteritiste olumlu prognozun belirteci olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada hastaneye kabulden sonraki 1 ve 2. günlerde tedaviye başlanmasına rağmen hayatta kalamayan hayvanlarda lenfopeni ($\leq 1000/\mu\text{L}$) tablosunun görülmesinin, köpeklerde yeterli immun yanıtın gelişmemesine bağlı olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada ölen 8 hayvanın kan parametreleri değerlendirildiğinde lökosit ve lenfosit sayıları diğer araştırmacıların bildirimlerine paralel olarak tespit edilmiştir. Kaybedilen köpeklerin ortalama lökosit değerinin $2840/\mu\text{L}$, lenfosit değerinin ise $650/\mu\text{L}$ düzeyine kadar düşmüş olmasının prognozu etkilediği ve rapor edilen bulgularla uyumlu olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Diğer yandan bu çalışmada yaşayan hayvanlardaki hematolojik parametrelere bakıldığında 0. günde tespit edilen kan sonuçlarının ortalamasında WBC değeri $4500/\mu\text{L}$ 'den yüksek, lenfosit değeri ilk gün $1000/\mu\text{L}$ 'nin altında olmakla beraber 3. günden itibaren $1000/\mu\text{L}$ üzerine çıkmıştır ve istatistiksel olarak gruplar arasında zamana bağlı olarak değişimde fark tespit edilmiştir. Tedavinin üçüncü gününde WBC, NEU ve NEU yüzdesi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tedavinin beşinci gününde ise BAS yüzdesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada CPV enfeksiyonu belirlenen köpeklerde yaşayan ve yaşamayan köpekler arasında hematolojik parametrelerdeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak iki grup arasında istatistiksel olarak WBC ve HCT değerlerindeki farklılığın önemli olduğu tespit edilmiştir. Yaşayan 224 köpekte WBC sayısı ortalama $7,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ hücre, yaşamayan 18 hayvanda ise $5,05 \times 10^3/\mu\text{L}$ hücre olarak saptanmıştır. HCT değeri yaşayan 221 köpekte ortalama %43, yaşamayan 17 köpekte ortalama %35 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada değerlendirilen diğer bir veri ise hayvanların hastanede kalış süreleri ile ilgili sonuçlardır. CPV enteritis tespit edilmiş ve yaşamayan hayvanların hastanede ortalama kalış süresinin (4-138 saat, ortalama 52.5 saat) yaşayanlara (15-1.232 saat, ortalama 79 saat) oranla anlamlı derecede daha kısa ($p=0,004$) olduğu tespit edilmiştir (Chalifoux et al., 2021). Yaptığımız çalışmada ise yaşayan hayvanlarda hastanede kalış süresi ortalama 5 gün (72-240 saat), yaşamayan hayvanlarda ortalama 2.5 gün (24-96 saat) olarak tespit

edilmiştir. Hematolojik olarak bakıldığında WBC sayısı yaşayan 20 hayvanda ortalama $7,52 \times 10^3/\mu\text{L}$ yaşamayan 8 köpekte ise $2,84 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. HCT değerine bakıldığında yaşayan hayvanlarda ortalama %39,5, yaşamayan köpeklerde ise %38,65 olarak tespit edilmiştir.

CPV'de, tedavi yapılmadığında hayatta kalma oranı %9,1'e kadar düşmektedir. Etkin bir tedavi ile %64 veya daha yüksek bir hayatta kalma oranı elde edilmektedir (Goddard and Leisewitz, 2010). Parvoviral enteritisli 48 köpekte yapılan bir çalışmada köpeklere uygulanan tedavi prosedüründe; günde bir kez 50 mg/kg seftriakson, ayrıca günde iki kez 2 mg/kg ranitidin, 0,2 mg/kg metoklopromid, 250 mg transaminik asit, 500 mg askorbik asit ve B-kompleks vitamini günde bir kez verilmiştir. Yoğun bakıma ve tedaviye rağmen, parvoviral enteritisli 12 köpeğin ilk 48 saat içinde öldüğü bildirilmiştir (Başbuğ vd., 2020). Bu tez çalışmasında da yapılan tedaviye rağmen probiyotik grubunda 6 kontrol grubunda 2 adet hayvan kaybedilmiştir.

Bağırsak bariyerinin bozulması ve şiddetli lökopeni nedeniyle CPV enteritis olan yavru köpekler IV yolla verilen geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Bir β -laktam antibiyotik (ampisilin, 20 mg/kg IV, 8 saatte bir) veya β -laktamaz dirençli penisilinin (amoksisilin klavulanat, 8 saatte bir 20 mg/kg IV) aminoglikozid ile kombinasyonunun (amikasin, 20 mg/kg IV, intramüsküler olarak veya köpek rehidrate edildikten sonra her 24 saatte subkutan (SC) olarak; maksimum 5 gün süreyle kullanılır) etkili koruma sağlayacağı bildirilmiştir (Goddard and Leisewitz, 2010).

Yapılan başka bir çalışmada hastanede kalan (n=20) ve ayakta tedavi gören (n=20) CPV ile doğal enfekte olan köpeklerde tedavi süresini veya sağkalımı değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda her iki gruba hastanede yatışta IV sıvı uygulaması ve hipogliseminin düzeltilmesi amaçlanmıştır. Hastanede kalan hayvanlarda IV sıvı uygulaması ile birlikte sefoksitin (22 mg/kg IV, 8 saatte bir) ve maropitant (1 mg/kg IV, 24 saatte bir) uygulanmıştır. Ayakta tedavi gören hayvanlara SC sıvı (30 ml/kg 6 saatte bir), maropitant (1 mg/kg SC, 24 saatte bir) ve sefovesin (bir kez 8 mg/kg SC) uygulaması yapılmıştır. Bu tedavi protokolünün yanında günlük elektrolit ve glikoz değerlendirmeleri yapılarak belirtildiği gibi IV (yatan hastalar) veya oral (ayakta tedavi gören hastalar) dekstroz ve potasyum desteği sağlanmıştır. Sonuç olarak hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalma

oranı yatan hasta grubunda %90 (18/20), ayakta tedavi gören grupta ise %80 (16/20) olarak tespit edilmiştir. Yatan hasta grubu için hastanede yatış süresi (4.6 ± 2 gün) ile ayakta tedavi gören grup (3.8 ± 1.8 gün) arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır (Venn et al., 2016).

CPV enteritiste tedavi amacıyla kullanılan antibiyotikler arasında en çok tercih edilen ilaç seftriaksondur (%51). Antibiyotikler viral hastalıklarda pek fazla işe yaramasa da sekonder bakteriyel enfeksiyonları ve endotoksemileri engellemek için tercih edilir. Bu amaçla tercih edilen diğer antibiyotikler arasında metranidazol, enrofloksasin, tikarsilin-klavulanat ve sefiksime yer almaktadır (Nizami et al., 2020).

Baştan ve arkadaşları (2013) tarafından CPV enteritisli 59 köpekte standart tedavi prosedürü olarak yavrulara potasyum klorür, %5'lik dekstroz, aminoasit çözeltisi, metoklopromid damar içi bolus olarak (0,2 mg/kg), ampisilin her 8 saatte bir (15 mg/kg) ve IV kristalloidler (laktatlı ringer) uygulanmıştır.

Yılmaz ve Şentürk (2007), CPV enteritisli 30 köpek yavrusunu ayrı ayrı en az 7 gün boyunca hospitalize etmiştir. Tedaviye başladıkları ilk günden itibaren %5'lik dekstroz solüsyonu ve 20 mEq/L potasyum klorür eklenmiş laktatlı ringer solüsyonu kullanmışlardır. Mukozalar normal haline dönene kadar ve CRT 1 saniyeye dönene kadar hızlı bir sıvı tedavisi uygulamışlardır.

Başka bir çalışmada, CPV enteritis teşhis edilen 31 köpekte tedavi sonrası köpeklerin beşinci günden sonra klinik belirtilerinin normalleştiği gözlemlenmiştir. Beş günlük tedaviden sonra köpekler tamamen iyileşmiştir. Çalışmada hayvanlar gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Grup 1'de rutin aşılama için gelen sağlıklı köpekler yer almıştır. Grup 2'de yer alan köpeklere seftriakson-tazobaktam (25 mg/kg kas içi, günde bir defa) ve vitamin C (20 mg/kg) beş gün boyunca uygulanmıştır. Grup 3'te ki köpeklere sadece seftriakson (25 mg/kg kas içi, günde bir defa) uygulanmıştır. Tedavi prosedürü içinde yer alan antibiyotiklerden seftriakson-tazobaktam ve seftriaksonun tek başına CPV enteritisli köpeklerin iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (Kataria et al., 2020).

Bu çalışmada da CPV tespit edilen hastalara destekleyici tedavi olarak, damar içi yolla laktatlı ringer ve %5'lik dekstroz solüsyonu, metoklopromid (1 mg/kg/gün), şok durumunda 6-8 mg/kg deksametazon; yangı giderici olarak gerektiği durumlarda 0,2 mg/kg deksametazon, mineral, vitamin ve amino asit solüsyonu (Duphalyte),

antibiyotik olarak 5 gün boyunca amoksisilin klavulanik asit ve seftriakson kombinasyonu kullanılmıştır. 28 hayvandan 20'si genel olarak 5. günde klinik olarak tamamen iyileşmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak sağlığında çok önemli bir rol oynadığı ve normal koruyucu mikrobiyotanın azalması durumunda bağırsağın yangıya duyarlı olabileceği açıkça belgelenmiştir. GI mikrobiyotanın uzun süreli dengesizlikleri, bağışıklık tepkilerinin düzensizliğine ve enfeksiyona karşı aktivitenin azalmasına neden olabilir (Minamoto et al., 2014). Son dönemdeki çalışmalar, intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerin, enteropatojenlerin virülens faktörlerinin aktivasyonu üzerindeki önemini göstermiştir (Minamoto et al., 2014).

Prebiyotikler (öncelikle çözünür lif), birçok türde bağırsak mikrobiyomunu ve dışkı kalitesini değiştirmek için kullanılmıştır. Prebiyotiklerin önerilen avantajları, kolonun seçilmiş bakteri türleri tarafından metabolize edilmeleridir. Çeşitli bileşikler prebiyotik olarak işlev görebilir, ancak bunların büyük çoğunluğu lif formundadır ve tipik olarak oligosakkaritlerdir (Gagné et al., 2013). Galaktooligosakkaritler (GOS), kolonik ortamı değiştirerek bağırsak fonksiyonlarını değiştirebilmektedir. In vitro çalışmalar oligosakkaritlerin sindiriminin ortamda pH düzeyini azaltan kısa-zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırdığını göstermiştir. Düşük kolonik pH bifidobakterium ve laktobasillus artışını stimüle ederken istenmeyen bakterilerin üremesini engellemektedir (Niittynen et al., 2007). GOS gibi bazı prebiyotiklerin enterosit yüzeyindeki bağlanma bölgelerine yapışarak ve patojenik bakterilerin bağırsak epitel hücrelerine yapışmasını bloke ederek doğrudan antimikrobiyal bir etki gösterdiği görülmüştür (Gagné et al., 2013).

Farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda gıdalara vitamin C, vitamin E ve probiyotik kombinasyonlarının katılmasının ısı stresi gibi çevresel faktörlerin olumsuz etkilerini azalttığını ve hayvanların daha sağlıklı kalmasında rol oynadığını bildirilmiştir (Attia et al., 2017).

Bu tez çalışmasında da tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılan preparat, probiyotik bakterilerin yanı sıra galaktooligosakkaritler ve B, C, E vitaminlerini de içermektedir.

Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bir organizmanın probiyotik olarak kabul

edilebilmesi için, bağırsak kanalına geçene kadar canlı kalabilmesi, ayrıca bağırsakta üreme ve kolonizasyon yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Bununla birlikte güvenli ve etkili olmalıdır (Kelley et al., 2009).

Probiyotiklerin etkisi, sindirim sisteminde stres, enfeksiyon veya tıbbi tedavi ile normal fonksiyonun bozulmasından sonra mikrobiyal-konak dengesinin yeniden kurulmasına yardımcı olma yeteneklerine dayanır (Gómez-Gallegoa et al., 2016).

Probiyotik olarak kullanılan tipik mikroorganizmalar, kolon florasının normal sakinleri olan ve *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus spp* suşlarını içeren laktik asit bakterileridir. Bu bakterilerin insanlarda ve hayvanlarda güvenli kullanım geçmişi vardır ve Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği (AAFCO) tarafından onaylanmıştır (Gagné et al., 2013).

Akut ishali olan köpeklerde, sağlıklı köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir mikrobiyal çeşitlilik tespit edilmiştir. Bu nedenle probiyotik bakterileri çeşitliliği fazla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla köpeklerde gastrointestinal sağlığı iyileştirmek için yararlı bir araç olabileceği belirtilmektedir (Gómez-Gallegoa et al., 2016).

Köpeklerde *E. faecium* SF68'in giardiasis ve bağışıklık tepkileri üzerindeki etkisini belirlemek için dışkıyla kist atılımı, dışkıdaki giardiyal antijeni, dışkı immünoglobulin A (IgA) konsantrasyonunu ve dolaşımdaki fagositik lökosit aktivitesini birden fazla zaman aralığında ölçmek ve değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada giardiasis ile enfekte yetişkin barınak köpeklerinde probiyotik olarak *Enterococcus faecium*, 6 hafta boyunca diyeteye eklenmiştir. Sonuçta gruplar arasında bakılan parametreler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Simpson et al., 2009).

Barınak köpeklerinde ishali kontrol altına almak için yapılan bir başka çalışmada ise *Enterococcus faecium* içeren bir probiyotik preparatı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda 14 gün boyunca probiyotik kullanımının barınakta kalan köpeklerde ishal insidansını düşürdüğü sonucuna varılmıştır (Rose et al., 2017).

Enterococcus faecium kullanılarak barınak ortamında bulunan kedi ve köpeklerde ishal oranını probiyotik kullanarak değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada 217 kedi ve 182 köpek için 4 hafta boyunca probiyotik kullanılmıştır. Sonuç olarak kedilerde ikinci günden sonra ishal görülme oranının probiyotik

kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Fakat köpek grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (Bybee et al., 2011).

Belirtildiği gibi *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* probiyotik olarak en yaygın olarak kullanılan gram pozitif laktik asit bakterilerindendir (Kelley et al., 2009). Gastrointestinal (GI) ortam konakçı, sindirilen gıdalar ve birçok sayıdaki mikrobiyal türün etkilediği interaktif bir sistemdir. Bazı araştırmacılar GI dokuya bağlanan *Bifidobakterilerin* patojen bakterilerin sayısı ve konsantrasyonunu azalttığını bildirmiştir (Hussein et al., 1999). *Bifidobakteriler* insan, hayvan ve böcek bağırsakları, ağız boşlukları, kanalizasyon, kan ve yiyecekler gibi ekolojik nişlerde bulunur. Bu nişlerin tümü ya doğrudan ya da dolaylı olarak insan/hayvan bağırsak ortamıyla bağlantılıdır (Bunesova et al., 2017).

Sağlıklı köpek GI dokusuna yapışan laktobasilleri ve bifidobakterileri kommensal aktiviteye sahip suşlar için izole etmek ve taramak için yapılan bir çalışma, *Bifidobacterium animalis AHC7* suşunun köpek GI kanal sağlığını iyileştirmek için bir probiyotik olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu tespit etmiştir. *B. animalis AHC7* suşunun, köpeklerde akut ishalin kontrol altına alınması için veteriner hekimlerin kullanabilecekleri bir araç olabileceği bildirilmiştir (Kelley et al., 2009).

Yapılan başka bir çalışmada akut veya aralıklı ishal görülen köpeklerde tedavi olarak *L. fermentum*, *L. rhamnosus* ve *L. plantarum* probiyotik bakterilerini içeren sütler hayvanlara içirilmiştir. Sonuç olarak bu bakterileri içeren sütlerin köpeklerde dışkı kıvamının normalleşmesine katkı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Ek olarak köpeklerde ishal sırasında tipik olarak patojenlerin dışkı ile artan atılımının probiyotik grubunda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında azaldığı görülmüştür. Probiyotikli süt kullanımının patojenik bakterileri azaltarak iyileşmeyi hızlandırdığı saptanmıştır (Gomez-Gallego et al., 2016).

Hemorajik gastroenteritisli 100 köpek yavrusunda yapılan bir çalışmada ticari olarak *L. acidophilus* içeren bir probiyotik kullanılmıştır. Çalışma içerisinde probiyotiklerin hayvanlarda sağkalım oranı ve dışkı ile virüs atılımı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hastanede kalış süresinde ve ölüm oranında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir (Camargo et al., 2006).

Arslan ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada CPV enterititisi köpeklerde *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii spp bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* ve *Streptococcus salivarius spp thermophilus* suşlarını içeren bir ticari preparat oral olarak kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda 3. ve 5. günlerde probiyotik kullanılan grubun klinik skorlarında kontrol grubuna göre rakamsal ve istatistiksel olarak daha hızlı bir iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca probiyotik kullanımının CPV tedavisinde iyileşme sürecini kısaltabileceği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında kullanılan probiyotik preparatı *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* suşlarını içermektedir. Probiyotik kullanılan grupta kontrol grubuna göre klinik skorlamada rakamsal olarak daha hızlı bir düşüş görülürken özellikle tedavinin 3., 4. ve 5. günleri arasındaki farkın grup içinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir.

Akut faz proteinlerinin (AFP) vücudumuzdaki yangısal reaksiyonlara göre artış ve azalış gösterdiği, buna bağlı olarak negatif ve pozitif AFP olarak adlandırıldığı bildirilmiştir. Pozitif AFP'lerden olan CRP köpeklerde yangısal hastalıklarda vücudun verdiği bir cevap olarak artan ilk AFP'dir. CRP konsantrasyonunun kanda 97,3 mg/L'den fazla olması kötü prognozun belirtisidir. Bunun yanında köpek CRP'sinin normal referans aralığı 10-20 mg/L olarak bildirilmiştir (Hindenberg et al., 2020; Schoeman et al., 2013; Sevgisunar ve Şahinduran, 2014).

Köpeklerde önemli bir biyobelirteç olan CRP konsantrasyonunun leptospirozis, kanin parvovirus, *E. coli* endotoksemisi, babesiozis ve leishmaniozis gibi birçok enfeksiyöz hastalıkta 1 mg/L'den, 100 mg/L'ye kadar değişen konsantrasyonlarda hızlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bu hastalıkların yanı sıra cerrahi travmalar, romatoid artritler, poliartritis, bağırsak tıkanıklığı, lenfoma, akut pankreatitis, pyometra, pnömoni, *Bordetella bronchiseptica* enfeksiyonları, *Ehrlichia canis* enfeksiyonları, Trypanosomiasis ve bakteriyel enteritisler gibi durumlarda da CRP konsantrasyonunun tanımlayıcı bir rol oynadığı saptanmıştır (Ceron et al., 2005; Eckersall and Bell, 2010).

Ayrıca yangısal bağırsak hastalığında (YBH) CRP konsantrasyonunun hastalığın laboratuvar tanı ve değerlendirmesinde de kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır (Jergens et al., 2003). Jergens ve arkadaşları (2003)

yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde, sağlıklı 9 köpekte CRP konsantrasyonunu 1,53 mg/L, YBH olan 58 köpekte ise bu değeri 10,42 mg/L olarak saptamışlardır.

Kubesy ve arkadaşları (2019), CPV enteritiste CRP ve total lökosit sayısı ile prokalsitonini karşılaştırılarak prokalsitoninin tanısal değerinin belirlenmesine yönelik bir çalışma yapmıştır. Çalışmada 41 sağlıklı, 27 CPV enteritisli köpektен yararlanılmıştır. Sonuç olarak, CPV enteritiste CRP konsantrasyonunun artmasının lökosit sayısı ve prokalsitonin konsantrasyonundan daha önemli bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

Parvoviral enteritisli köpeklerde AFP konsantrasyonlarından özellikle CRP'de artış olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kocatürk et al., 2010; Ok et al., 2015). Kocatürk ve arkadaşları CPV tespit edilmiş ve tedavi sonrası yaşayan 20 hayvanda CRP konsantrasyonunu 130 mg/L, yaşayamayan 23 hayvanda ise 180 mg/L olarak rapor etmiştir.

Bu çalışmada yer alan hayvanlarda CRP değeri ilk gün yapılan ölçümlerde 70 mg/L nin üzerinde tespit edilmiştir. Ancak CRP değerinin ölçümü için kullandığımız cihazın referans aralığı 3-70 mg/L ile sınırlı olduğu için bu değer üzerindeki sonuçlar rakamsal olarak saptanamamıştır. Probiyotik kullanılan grupta CRP değerinin 3. ve 5. günlerde kontrol grubuna göre daha hızlı bir şekilde düştüğü ve bu durumun probiyotik grubunun kendi içinde grupxzaman değişimi açısından istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada CRP konsantrasyonunun köpeklerde CPV enteritiste hastalığın tanısında prognozunda ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesi açısından önemli bir AFP olduğu önceki bildirimlere uygun bulunmaktadır.

Minakshi ve arkadaşları (2017), köpeklerde hastalık durumunun değerlendirilmesi için mevsim, vücut ağırlığı, cins, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, hipotiroksinemi, hipoalbuminemi, hipokolesterolemi, CRP seviyesi, tümör nekrozis faktörleri gibi CPV'ye özgü biyolojik belirteçleri tartışmışlardır. CPV enfeksiyonunun şiddetinin ve prognozunun konakçıya, patojene, ikincil bakteriyel ve viral enfeksiyonlara, strese ve çevresel faktörlere bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada sonuç olarak probiyotik kullanılan hayvanlarda klinik skorların dışkı kıvamının ve CRP konsantrasyonlarının özellikle tedavinin 3. gününden itibaren kontrol grubuna göre daha hızlı şekilde düzeldiği saptanmıştır.

Bu veriler doğrultusunda CPV tespit edilen ve hastalığın en şiddetli şekilde seyretmesi öngörülen 0-6 aylık yaştaki köpeklerde klasik destekleyici tedavi prosedürüne ek olarak probiyotik kullanılmasının klinik iyileşmenin daha hızlı şekillenmesi için yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer yandan probiyotik kullanımının hasta hayvanların hayatta kalım oranlarına pozitif etkisi tespit edilmemiştir.

Ancak probiyotik bakteri çeşitliliğinin ve sayısının fazla olmasının sonuçları etkileyebilecek bir faktör olduğunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bu çalışmada kullanılan probiyotik preparatı içindeki bakteri çeşitliliği, sayısı, probiyotiklerin yaşama şansını arttıracak prebiyotik bulunması ve kolay ulaşılabilir ticari bir ürün olması faktörleri göz önünde bulundurularak seçilmiştir.

Hangi probiyotiğin hangi dozda ve hangi klinik durum için en etkili sonucu verdiği insanlarda da hayvanlarda da net olarak saptanamamış olmasından dolayı GI kanal mikrobiyotasının en kısa zamanda düzeltilebilmesi amacıyla probiyotik bakteri çeşitliliği yönünden zengin preparatlar seçilmesinde yarar bulunmaktadır.

Konunun daha objektif hale gelebilmesi için ayrıntılı çalışmalara hala ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Akdağ, E. (2014). Canine Parvoviral Enteritis’li köpeklerde klinoptilolitin sağaltım etkinliğinin araştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Yüksek Lisans Tezi.
- Aktaş, S. M., Özkanlar, Y. and Kırbaş, A. (2011). Erzurum ve Çevresinden Kliniğe Getirilen Sahipli Köpeklerin Parvoviral Enteritisini Etkileyen Risk Faktörleri Üzerinde Bir Araştırma. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 6(1). 1-8.
- Armenise, A., Trerotoli, P., Cirone, F., Nitto, A., Sario, C., Bertazzolo, W., Pratelli, A. and Decaro, N. (2019). Use of recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor to increase leukocyte count in dogs naturally infected by canine parvovirus. *Veterinary Microbiology.* 231. 177-182.
- Arslan, H. H., Aksu, S. D., Terzi, G. and Nisbet, C. (2012). Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Revue Méd Vét.* 163. 2. 55-59.
- Attia, Y. A., Al-Harhi, M. A., El-Shafey, A. S., Rehab, Y. A. and Kim, W. K. (2017). Enhancing tolerance of Broiler chickens to heat stress by supplementation with vitamin E, vitamin C and/or probiotics. *Ann. Anim. Sci.* 17 (4). 1155-1169.
- Aydoğdu, U., Coşkun, A., Başbuğ, O. ve Ağaoğlu, Z. T. (2018). Parvoviral enteritisli köpeklerde total oksidan-antioksidan durum ile oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi.* 32(3). 161-164.
- Başbuğ, O., Aydoğdu, U. and Ağaoğlu, 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.
- Baştan, I., Kurtde, A. and Özen, D. (2013). Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 60, 53-58.
- Berkin, S., Milli, Ü. ve Urman, H. K. (1981). Türkiye’de Köpeklerde Parvoviral Enteritiser. *A Ü Vet Fak Derg.* 28. (1-4). 36-49.
- Boynukara, B., Gülhan, T. ve Develi, Z. Ş. (2008). Veteriner hekimlikte probiyotik kullanımı. *Doğanın Sesi.* 1(1). 43-48.
- Bunesova, V., Killer, J., Javurkova, B., Vlkova, E., Tejnecky, V., Musilova, S. and Rada, V. (2017). Diversity of the subspecies *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *Anaerobe.* 44. 40-47.
- Bybee, S. N., Scorza, A. V. and Lappin. M. R. (2011). Effect of the probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *J Vet Intern Med.* 25. 856-860.
- Camargo, P. L., Ortolani, M. B. T., Uenaka, S. A., Motta, M. B., Reis Braga, C., Santos, P. C., Silva Junior, J. C., Vieira, V. G. and Alfieri A. F. (2006). Evaluation of the therapeutic supplementation with commercial powder probiotic to puppies with hemorrhagic gastroenteritis. [Portuguese]. *Cienc Agraria.* 27(3). 453-462.
- Castro, T. X., De Cubel Garcia, R. C. N., Gonçalves, L. P. S., Costa, E. M., Marcello, G. C. G., Labarthe, N. V. and Mendes-De-Almeida, F. (2013). Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *Canadian Veterinary Journal.* 54. 885-888.

- Ceron, J. J., Eckersall, P. D. and Martýnez-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. and Cosford, K. L. (2021). Prognostic indicators at presentation for canine parvoviral enteritis: 322 cases (2001-2018). *J Vet Emerg Crit Care.* 31. 402–413.
- Corcionivoschi, N., Drinceanu, D., Pop, I. M., Stack, D., Ștef, L., Julean, C. and Bourke, B. (2010). The Effect of Probiotics on Animal Health Review. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies.* 43(1).35-41.
- Decaro, N. and Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus-A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology.* 155. 1–12.
- Dinçer, E. (2017). Molecular Characterization and Phylogenetic Analysis of Canine Parvovirus 2 in Dogs, Mersin Province, Turkey. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.* 28 (2). 96-100.
- Eckersall, P. D. and Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal.* 185. 23-27.
- Eckersall, P. D. and Conner, J. G. (1988). Bovine and canine acute phase proteins. *Veterinary Research Communications.* 12. 169–178.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention.* 5(1). 1–34.
- Goddard, A. and Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 40(6). 1041–1053.
- Goddard, A., Leisewitz, A. L., Christopher, M. M., Duncan, N. M. and Becker, P. J. (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 22(2). 309–316.
- Gómez-Gallegoa, C., Junnila, J., Männikkö, S., Hämeenoja, P., Valtonen, E., Salminen, S. and Beasley, S. (2016). A canine-specific probiotic product in treating acute or intermittent diarrhea in dogs: A double-blind placebo-controlled efficacy study. *Vet Microbiol.* 197. 122-128.
- Greene, C. E. and Decaro, N. Canine Viral Enteritis. In: Greene CE (eds), *Infectious diseases of the dog and cat* (4th ed). Elsevier, Athens, Georgia 2012; pp 67-80.
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A. and Koopmans, S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University: Science.* 6B(11). 1045–1056.
- Grzeşkowiak, L., Endo, A., Beasley, S. and Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe.* 34. 14-23.
- Guo, Z., Zhang, Z., Prajapati, M. and Li, Y. (2021). Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses.* 13(9). 1876.
- Hindenberg, S., Bauer, N. and Moritz, A. (2020). Extremely high canine C-reactive protein concentrations >100 mg/l prevalence, etiology and prognostic significance. *BMC Vet Res.* 16. 147.
- Hooda, S., Minamoto, Y., Suchodolski, J. S. and Swanson, K. S. (2012). Current state of knowledge: The canine gastrointestinal microbiome. *Animal Health Research Reviews.* 13(1). 78-88.

- Hussein, H. S., Flickinger, E. A. and Fahey, G. C. (1999). Petfood applications of Inulin and Oligofructose. *J. Nutr.* 129. 1454-1456
- Jensen, A. P. and Bjornvad, C. R. (2019). Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 33(5). 1849–1864.
- Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., Benson, T. J. and Evans, R. (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 17. 291– 297.
- Kalli, I., Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T. and Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science.* 89. 174–178.
- Karapınar, Z., Dinçer, E. and Özkan, C. (2018). The Investigation and Phylogenetic Analysis of Canine Parvovirus 2 Infection from Blood and Rectal Swab Samples from Dogs in Van Province, Turkey. *Van Vet J.* 29(2). 83-86.
- Kataria, D., Agnihotri, D., Jain, V. K., Charaya, G. and Singh, Y. (2020). Molecular Occurrence and Therapeutic Management of Canine Parvovirus Infection in Dogs. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci.* 9(2). 1770-1779.
- Kelley, R. L., Minikhiem, D., Kiely, B., O'Mahony, L., O'Sullivan, D., Boileau, T. and Park, J. S. (2009). Clinical benefits of probiotic canine-derived *Bifidobacterium animalis* strain AHC7 in dogs with acute idiopathic diarrhea. *Veterinary Journal.* 10(3). 121-130.
- Khatri, R., Poonam, Mohan, H., Minakshi, and Pundir, C. S. (2017). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Canine Parvovirus Disease in Dogs: A Mini Review. *Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis.* 06(03).
- Kocatürk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonavičiute, A., Ceron, J. and Yılmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice.* 51. 478–483.
- Kubesy, A. A., Rakha, G. M., Salem, S. I. and 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.
- Lamm, C. G. and Rezabek, G. B. (2008). Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 38(4). 837–850.
- Mazzaferro, E. M. (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 50. 1307–1325.
- Meunier, P. C., Cooper, B. J., Appel M. J. G. and Slauson, D. O. (1985). Pathogenesis of Canine Parvovirus Enteritis: The Importance of Viremia. *Vet Pathol.* 22. 60-71.
- Minakshi, P., Koushlesh, R., Basanti, B., Manimegalai, J. and Gaya, P. (2017). An Insight into Biomarkers for Canine Parvovirus Diagnosis: A Mini-review. *Current Biomarkers (Formerly: Recent Patents on Biomarkers).* 7. 1. 12-20.
- Minamoto, Y., Dahanani, N., Markel M. E., Steiner, J. M. and Suchodolski, J. S. (2014). Prevalence of *Clostridium perfringens*, *Clostridium perfringens*

enterotoxin and dysbiosis in fecal samples of dog with diarrhea. *Veterinary Microbiology*. 174. 463–473.

- Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C. R. and Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Veterinary Microbiology*.
- Mondo, E., Marliani, G., Accorsi, P. A., Cocchi, M. and Di Leone, A. (2019). Role of gut microbiota in dog and cat's health and diseases. *Open Veterinary Journal*. 9(3). 253–258.
- Mueller, R. S. and Hartmann, K. (2021). Interferon therapies in small animals. *The Veterinary Journal*. 271. 105648.
- Mylonakis, M., Kalli, I. and Rallis, T. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Vet Med (Auckl)*. 7. 91-100.
- Niittynen, L., Kajander, K. and Korpela, R. (2007). Galacto-oligosaccharides and bowel function. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*. 51(2). 62-66.
- Nizami, T. A., Sattar, A. A., Akter, S., Rahman, M. H., Chisty, N. N., Chowdhury, M. Y. E. and Hoque, M. A. (2020). Epidemiological Inspection of Canine Parvoviral enteritis at Teaching Veterinary Hospital in Chattogram, Bangladesh. *Turk Vet J*. 2(2). 45-53.
- Ohshima, T., Mochizuki, M. (2009). Evidence for recombination between feline panleukopenia virus and canine parvovirus type 2. *The Journal of veterinary medical science*. 71(4). 403–408.
- Ok, M., Er, C. and Yıldız, R. (2015). Evaluation of acute phase proteins and cytokines in dogs with parvoviral enteritis. *Eurasian J Vet Sci*. 31. 3. 143-147
- Otto, C. M., Drobatz, K. J. and Soter, C. (1997). Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 11. 65-70.
- Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: A review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 14(3). 167–176.
- Rishikesavan, R., Palanivel, K. M. and Saravanajayam, M. (2021). Successful treatment of canine parvoviral infection with immunoglobulins in a pup. *The Pharma Innovation Journal*. 10(1). 27-28
- Rose, L., Rose, J., Gosling, S. and Holmes, M. (2017). Efficacy of a probiotic-prebiotic supplement on incidence of diarrhea in a dog shelter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Vet Intern Med*. 31. 377-382.
- Salem, N. Y. (2014). Canine Viral Diarrhea: Clinical, Hematologic and Biochemical Alterations with Particular Reference to In-Clinic Rapid Diagnosis. *Global Veterinaria*. 13 (3). 302-307
- Savigny, M. R. and Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 20(1). 132–142
- Schoeman, J. P., Goddard, A. and Leisewitz, A. L. (2013). Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *New Zealand Veterinary Journal*.
- Sevgisunar, S. ve Şahinduran, Ş. (2014). Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 2(1). 50-72.
- Simpson, K. W., Rishniw, M., Bellosa, M., Liotta, J., Lucio, A., Baumgart, M., Czarnecki-Maulden, G., Beyacoub, J. and Bowman D. (2009). Influence of

- Enterococcus faecium SF68 probiotic on giardiasis in dogs. *J Vet Intern Med.* 23. 476-481.
- Sousa, F. G., Costa, H. F. and Brendola, A. P. (2021). Parvovirus And Distemper - The Serious Gastroenteritis Viral. *Brazilian Journal of Development, Curitiba*, v.7, n.3, p. 22165-22181.
- Sykes, J. E. (2014). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. *Canine and Feline Infectious Diseases*, 141–151.
- Tattersall, P., Bergoin, M., Bloom, M. E., Brown, K. E., Linden, R. M., Muzyczka, N., Parrish, C. R. and Tijssen, P. (2005). Family Parvoviridae. In: Fauquet, CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. (Eds.), *Virus Taxonomy: VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press 2005.
- Timurkan, Ö. M. and Oğuzoğlu, Ç. T. (2015). Molecular characterization of canine parvovirus (CPV) infection in dogs in Turkey. *Veterinaria Italiana.* 51 (1). 39-44.
- Torun, S., Yılmaz, Z. and Pratelli, A. (2005). A Serological Evidence of Minute Virus of Canines (MVC; Canine Parvovirus Type-1) in Dogs in Turkey. *Turk J Vet Anim Sci.* 29. 923-925
- Venn, E. C., Preisner, K., Boscan, P. L., Twedt, D. C. and Sullivan, L. A. (2016). Evaluation of an outpatient protocol in the treatment of canine parvoviral enteritis. *J Vet Emerg Crit Care.* 27(1). 52-6
- Weese, J. S. and Arroyo, L. (2003). Bacteriological evaluation of dog and cat diets that claim to contain probiotics. *Canadian Veterinary Journal.* 44(3). 212–216.
- Wiebe, V. J. (2015). *Drug Therapy For Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Wiley Blackwell
- Yılmaz, Z. and Şentürk, S. (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice.* 48, 643–650
- Yılmaz, Z., Pratelli, A. and Torun, S. (2005). Distribution of Antigen Types of Canine Parvovirus Type 2 in Dogs with Hemorrhagic Enteritis in Turkey. *Turk J Vet Sci.* 29. 1073-1076

ETİK KURUL KARARI



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.12055
Konu : HADYEK izin cezaı gerekmediği hk.

14/07/2020

DOÇ.DR.HANDAN HİLAL YAVUZ
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Sahipli Hayvanlar üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ'un 2020/38 Kabul nolu "Kanin Parvovirus ile Enfekte Köpeklerde Klasik Destekleyici Tedaviye ilave olarak Probiyotik kullanımının iyileşme süresi ve hayatta kalma oranına etkisinin değerlendirilmesi." başlıklı projesi 14.07.2020 tarihli Kurul toplantısında Omu- HADYEK'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Teşhis ve tedaviye yönelik olarak kliniğe başvuran hayvanlarda yapılacak çalışmalar için HADYEK kapsamında izin gerekmemektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ađ: <http://www.omu.edu.tr/>



Kep Adresi:
omu@had1.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile dıretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ehyssaorgu.omu.edu.tr> adresinden B6GV-0001G-011H kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

İlkokul eğitimini Trabzon'un Of ilçesinde Hacıahmet Oğlu İlköğretim Okulunda tamamladı. Lise eğitimini Samsun Yeşilkent Anadolu Lisesinde tamamladı. 2014 yılında liseden mezun oldu. Aynı yıl Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde eğitimine başladı ve 2019 yılında mezun oldu. Üniversite eğitiminden sonra 2019 yılı güz döneminde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

İletişim Bilgileri

ORCID ID: 0000-0002-3111-8971

Yayınlanmış Çalışmalar

Arslan, H. H., Ozcan, U. and Durmus, Y. (2021). Evaluation of mean gray values of a cat with chronic renal failure: case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 73 (2), 438-444.

Durmuş, Y. and Yavuz, H.H. (2021). Kedilerde Antiviral Tedavi. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 30, 215-220. DOI: 10.34108/eujhs.907880

Durmuş, Y. and Yavuz, H. H. (2021). Evaluation of Antigen Titer and Survival Rate in Dogs with Canine Parvovirus Enteritis. EDUVET International Veterinary Sciences Congress 25-27 June, pp 235-236.