

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PARVOVİRÜS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE SERUM C REAKTİF
PROTEİN DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Erdal ŞİMŞEK
Veteriner Hekim**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serkal GAZYAĞCI

2018-KIRIKKALE

KABUL ve ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:25/10/2018

İmza

Doç. Dr. Serkal GAZYAĞCI

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Naci ÖCAL

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Evren HAYDARDEDEOĞLU

Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Önsöz	ii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	iii
Şekiller	iv
Çizelgeler	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
1.GİRİŞ	1
1.1. Risk Faktörleri	4
1.2. Patogenez	5
1.3. Klinik Belirtiler	6
1.4. Teşhis	7
1.5. Tedavi	8
1.6. Akut Faz Proteinler	8
1.7. C-Reaktif Protein	12
1.8. CRP Konsantrasyonunun Ölçülmesi.....	13
2. MATERYAL METOT	14
2.1. Hayvan Temini.....	14
2.2. Laboratuvar Muayeneleri	14
2.2.1. Parvovirüs Varlığının Belirlenmesi (Hızlı Test Kitleri).....	14
2.2.2. Dışkı Muayenesi	16
2.2.3. Hematolojik Analizler.....	16
2.2.4. Serum CRP Analizi	17
2.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	17
3. SONUÇLAR	18
3.1. Genel Kriterler	18
3.2. Klinik Muayene Gözlemlerin Değerlendirilmesi.....	19
3.3. Hematolojik Değerlerin Ölçülmesi	19
3.4. CRP Değerlerin Ölçülmesi.....	21
4. TARTIŞMA.....	22
5. KAYNAKLAR	27
6. ÖZGEÇMİŞ.....	35

ÖNSÖZ

Parvoviral enfeksiyonlar bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklıkla gözlenmekte ve özellikle köpeklerde ölüme sebebiyet vermektedir. Bu konuda parvo virüsü ile ilgili akademik çalışmalar hala güncelliğini korumakta ve etkin bir sağaltımı olmaması sebebiyle bu arayışlar, bununla birlikte erken tanı için birçok metotlar ve teknikler kullanılmaktadır.

Bu çalışmam da parvo virüslü köpeklerde CRP nin araştırılıp, konuyla ilgili CRP değerlerinin etkinliğinin gözlenmesi amaçlandı

Bu araştırma konusunun seçimi ve yürütülmesi sırasında yardımcı olan başta sayın hocam Doç. Dr Serkal GAZYAĞCI ya teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimimi almış olduğum Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli öğretim üyeler; Sayın Doç. Dr Naci ÖCAL, Sayın Doç.Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI, Sayın Doç.Dr. Sibel YASA DURU ya ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma ile uzun yıllardır yapmakta olduğum serbest veteriner Hekimliğe akademik bakış açısı kazandığımı ve bu uğurda bana desteğini esirgemeyen başta eşim Özlem ŞİMŞEK olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP: Akut faz proteinleri

CRP: C-reaktif protein

Cu: Bakır

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

Fe: Demir

GI: Glisemik indeks

HCT: Hematokrit

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hgb: Hemoglobin

IL: İnterlökin

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MCH: Ortalama hemoglobin hacmi

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin hacmi

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

PLT: Trombosit sayısı

RBC: Eritrosit sayısı

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WBC: Lökosit sayısı

Zn: Çinko

ŞEKİLLER

Şekli 1.1: CRP Ölçüm Cihazı ve Kitleri.....	13
Şekil 2.1:Parvovirus Tanısı İçin Kullanılan Hızlı Test Kiti	15
Şekil 2.2: Test Prosedürü.....	15
Şekil 2.3: Test Sonuç Değerlendirmesi	16
Şekil 2.4: Tam Kan Cihazı	17



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Majör Ve İlimli Akut Faz Proteinlerin İnflamatorik Uyarıcıya Yanıt Olarak Evcil Hayvanlarda Görülen Değişimi	11
Çizelge 1.2: CRP Değerlerinin Arttığı Köpek Hastalıkları	12
Çizelge 3.1: Köpeklerin Yaş, Cinsiyet, Beden Ağırlığı Değerleri Ortalamaları	18
Çizelge 3.2: Çalışma Grubunda Bulunan Köpeklerin Fiziksel Muayene Yönünden Değerlendirilmesi.....	19
Çizelge 3.3: Çalışmaya Dahil Edilen Köpeklerin Ortalama Tam Kan Sonuçları.....	20
Çizelge 3.4: Hayatta Kalan Ve Hayatta Kalamayan Köpeklerde Ortalama Kan Parametreleri	20
Çizelge 3.5: Çalışma ve Kontrol Gruplarının CRP Değerleri	21

ÖZET

PARVOVİRÜS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE SERUM C REAKTİF PROTEİN DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada; 30 parvoviral enteritisli köpek çalışma grubunu, 12 sağlıklı köpek ise kontrol grubunu oluşturdu. Doğal yollardan enfekte parvoviral enteritisli köpeklerin ve sağlıklı köpeklerin fiziksel muayeneleri yapıldıktan sonra kan alınarak tam kan muayeneleri ile CRP düzeyleri belirlendi.

Çalışma grubundaki köpeklerin kan sonuçları tablosundaki monosit ve granülosit değerlerinin kontrol grubundaki köpeklerin kan değerlerinin sayılarının ortalamasından oldukça düşük olduğu halde, CRP değerlerinin oldukça yüksek olduğu ve grup aralarındaki bu değişikliklerin istatistiki yönden önemli olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak Parvoviral enteritisli köpeklerde değerlendirme kriterlerinde farklılıklar göstermekle beraber yapılan bu çalışmada oluşan yangısal reaksiyon sonucu sistemik yangısal cevaba bağlı olarak CRP miktarı anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Yapılan prognoz değerlendirmesinde lökosit oranları ile birlikte aralarında bir korelasyon tespit edilmemiş olup bu konuda yapılacak birçok çalışma ile birlikte hastalığın erken tanısı, prognoz hakkında bilgi edinimi ve yapılan tedaviye verilen cevap durumlarında kullanılabilecek bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

Bu tezde; Akut enfeksiyonların tespitinde ve sağaltımının yönlendirilmesinde belirteç olan CRP nin öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Köpek, Parvoviral enteritis, Tam kan, CRP, Monosit, Teşhis, Serum

SUMMARY

DETERMINATION OF SERUM C REACTIVE PROTEIN LEVELS IN DOGS INFECTED WITH PARVOVIRUS

In this study; The study group consisted of 30 parviral enteritis dogs and the control group consisted of 12 healthy dogs. After physical examination of dogs with parvoviral enteritis by naturally infected, Taken whole blood tests were determined for CRP levels.

Although the monocyte and granulocyte values of the dogs in the study group were significantly lower than the mean values of the dogs in the control group, it was found that the CRP values were quite high and these changes in the groups were statistically significant.

In conclusion, although there were differences in the evaluation criteria in dogs with parvoviral enteritis, the amount of CRP increased significantly due to the inflammatory response in this study. In the evaluation of prognosis, no correlation was detected with leukocyte ratios and it was concluded that there are many studies to be performed in this subject, which can be used in early diagnosis of the disease, gaining information about prognosis and response to treatment.

In this thesis; The aim of this study was to investigate the importance of CRP as a marker for the detection and treatment of acute infections.

Key words: Dog, Parvoviral enteritis, Whole blood, CRP, Monocyte, Identification, Serum

1.GİRİŞ

Köpeklerin parvovirus (CPV) enfeksiyonu, hemorajik gastroenteritis veya miyokarditis ile karakterize bir hastalık olup, etiolojisinde parvoviruslar rol oynamaktadır. Canine parvovirus (CPV) dünya genelinde yaygın bir hastalıktır. Yavru köpeklerde akut miyokarditis (CPM), gençlerde hemorajik gastroenteritis (CVE) ve erişkinlerde genellikle hafif enteritis ile seyreden bulaşıcı viral bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen deneysel enfekte köpeklerde %91 oranında mortalite ile seyretmektedir. (İmren 1998)

Canine viral enteritis olgularında parvoviridae ailesi ilk olarak 1978 yılında etiolojik bir neden olarak tanımlanmıştır. Canine parvoviral tip-1 (CPV-1) ilk zamanlar patojen olmadığı düşünülüp daha sonraları patojenik olduğu ve ishale neden olduğu anlaşıldı (İmren 1998). Asıl patojenik virus olan canine parvovirus tip-2 (CPV-2), 1970'li yılların sonlarında ortaya çıkmış (Kelly 1978, Appel ve ark 1978), kısa zaman içerisinde CPV-2a ve CPV-2b olarak adlandırılan ve patogenezi aynı olan antijenik tiplere dönüşmüştür (Parrish ve ark., 1985). Etken parvoviridae ailesinden lipoprotein yapıda DNA taşıyan bir virüstür. Feline Panleukopenia ve mink enteritis virüsü ile antijenik olarak ilişkilidir. (İmren 1998) Parvoviruslar küçük zarfsız, tek sarmallı, zorunlu intracellüler organizmalardır. Canine Parvovirus bilinen en dirençli virusdur. Çevresel etmenlere karşı dirençli ve doğada yaygın olarak bulunmaktadır.

Köpeklerde parvovirus tip 2 (CPV-2) virüsü şiddetli kanlı ishale neden olan bir etken olup, dünyada endemiktir. (Cohn ve Langdon 2003, Mohr ve ark 2003). CPV-2 nin birçok varyete leri bulunmakla birlikte letarji, iştaksızlık, beden ısısının yükselmesi kusma ve kanlı ishale neden olur. (Yılmaz ve Senturk 2007). Yavru köpeklerde dört aylıktan küçük ve bu hastalığa karşı aşılı yoksa bu etken ile enfekte olur hatta hastalanabilirler. (Willard 2003). CPV-2 köpekten diğerine direkt temas, kontamine dışkı ile temas, bulaşık çevre veya insanların taşımasıyla enfekte etmektedir. (Macintire and Smith-Carr 1997, Willard 2003).

CPV enfeksiyonunun miyokardit ve enterit olmak üzere iki klinik formu vardır. Bunlar CPV myokarditis ve CPV enteritis olarak adlandırılır. CPV miyokarditis yavru köpeğin kalp hücre proliferasyonunu hızlı olduğu dönemde (bu dönem, uterusu başlayan ve yaşamın ilk iki haftası sonunu içeren) virusun etkilemesi nedeni ile olur (Pollock ve Coyne 1993, Carr-Smith ve ark 1997) ve çoğunlukla klinik belirti olmaksızın yavrunun ani ölümüne sebep olur veya solunum zorluğu sonrasında ölüm görülür. CPV enteritis formu genellikle iki haftalıktan büyük olan yavru köpeklerde virusun lenfoid doku, bağırsak epitelyumu ve kemik iliğini etkilemesi ile oluşur etkilenecek (Pollock ve Coyne 1993, Carr-Smith ve ark 1997, Prittie 2004).

Organizmaya virüsün ağızdan girmesiyle birlikte boğaz çevresinde bulunan lenfoid dokulardan replike olur ve kan akımına katılır bölünen hücrelere geçer lenf nodlarında bulunan lenfositleri parçalar, barsak kriptlerini nekroze eder veya yıkımlar. Mukozalarda oluşan yıkımlanmalar sonucu kanlı ishal gözlenir ve burada oluşan değişimlerin sonucunda sekonder enfeksiyona karşı duyarlılık oluşur. (Turk ve ark 1990, 1992, Macintire and Smith-Carr 1997). Gram negatif bakterilerden yayılan endotoksinler periferik dolaşıma katılır ve sistemik inflamatorik yanıt, sepsise ve prroviral enteritle birlikte endotoksemiye neden olur (SIRS) (Turk and others 1992, Nappert and others 2002, Cohn and Langdon 2003, de Laforcade and others 2003, Willard 2003, Prittie 2004, Mantione and Otto 2005).

Beşeri hekimliği ve veteriner hekimlikte yangısal olayların gözlenip saptanması ve değerlendirilmesi sonrasında takip edilmesi başarılı bir şekilde yapılmakta ve ortaya konulmaktadır. İnflamasyon durumunda hücresel ve salgısal bağışıklık birlikte aktive edilmesi canlının hayatta kalmasını sağlamaktadır. Yangısal durumlarda, hücresel ve humoral bağışıklık birlikte çalışarak canlının hayatta kalmasını sağlamaktadır (Tuna 2014). Sistemik yangısal durumun erken tespit edilmesi etkin bir tedavi için kaçınılmazdır. Gözden kaçan yangısal durumlar subklinik enfeksiyonların oluşmasına ve çeşitli olumsuz sonuçların doğmasına sebebiyet verebilmektedir. Klinik sonuçlarından en önemlis sepsis olup sonrasında çoklu organ yetmezliği ve ölüm gözlenir.

Akut faz yanıtı (AFY) cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen akut faz proteinler (AFP) bilinen çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler (Petersen ve ark 2004). Bu proteinler sağlıklı hayvanlarda belirli düzeylerde bulunup yangı ile paralel bir şekilde artan bir eğilim göstermekle beraber ve yangının varlığının bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. İnsanlarda rutinde hali hazırda etkin bir şekilde kullanılmasına rağmen veteriner hekimlikte hayvan türlerine ve hastalık etkenlerinin etkinliğine göre farklılık göstermektedir. Bu durum Akut AFP önemini gözler önüne sermekte fakat barındırdığı bu farklı özelliklerde dolayı rutinde aktif olarak hala kullanılmamasına neden olmaktadır. Bu nedenle AFP'ler her hayvan türü için ayrı ayrı değerlendirilmektedir (Petersen ve ark 2004).

AFY'nin başlıca, patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, organları daha ileri yaralanmalardan korumak, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizlemek ve organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonuna döndürerek homeostazisi yeniden sağlanmasını engellemektedir (Yazgan ve ark 2011, Kann ve ark 2012, Tothova ve ark 2014). AFY sayılan bu maddelerin yanında nonspesifik immun yanıtın bir parçasıdır (Pazarçeviren 2008, Cray ve ark 2009, Eckersall ve Bell 2010, Ceciliaia ve ark 2012). AFY doğuştan gelen konak savunma sisteminin bir parçası olarak kabul edilmekte ve edinilmiş immun yanıtın önce gelmektedir (Eckersall 2000, Ceron ve ark 2005, Pathan ve ark 2012e). Akut faz yanıtı daha seçici olan sistemik bir yanıt takip etmektedir.

Akut faz proteinler (AFP) inflamasyonun en duyarlı belirteçleridir. Serum konsantrasyonlarındaki artış pozitif APPs haptoglobin (Hp); C-reactive protein (CRP), α 1-acid-glycoprotein and serum amyloid A] veya azalışları negative APPs such as albumin and transferrin) klasifiye etmede önemlidir, enfeksiyonun hemen takibinde kısa süre içerisinde öğrenilir (Eckersall 1995, Murata and others 2004, Petersen and others 2004, Gruys and others 2005).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar AFP'lerin Veteriner Hekimlik alanında önem taşıdığını işaret etmektedir. (Humblet ve ark 2004, Petersen ve ark 2004, Eckersall ve ark 2007, Nikunen ve ark 2007, Cray ve ark 2009, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2014). Akut faz yanıt, herhangi bir doku hasarından sonra kısa sürede ortaya çıkan nonspesifik ve kompleks bir reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (Gökçe ve Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2014). Akut faz yanıt yukarıda bahsi geçen karaciğer tarafından üretilen proteinleride kapsamaktadır. AFY oksin, kirleticiler ve radyasyon gibi nedenlerden kaynaklanabileceği gibi enfeksiyöz, immünolojik, neoplastik, travmatik, paraziter nedenlerden ileri gelebilmektedir.(Eckersall ve ark 2004, Cray ve ark 2009, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2011, Tothova ve ark 2014).

Birçok çalışmada APP s inflamatorik proseslerin erken teşhisi, tedaviye yanıtı açısından önemlidir denmesine rağmen (Ceron ve ark 2005) az sayıda çalışmada APP s nin kullanımının belirli hastalıklarda hastalığın ilerleyişin belirlenmesinde muhtemel bir belirteç olduğunu belirtmektedir.

Tedaviye rağmen birçok köpek CPV ishaline bağlı komplikasyonlar sonucunda ölmektedir. Etkili prognostik yaklaşım bu hastalığını yönetimiyle mümkün olabilir. (Otto ve ark 1997, de Laforcade and others 2003, Yilmaz and Senturk 2007).

1.1.Risk Faktörleri

Predispoze faktörler olarak; yeteri kadar koruyucu bağışıklığın olmayışı, hijyenik olmayan ve kalabalık çevre, diyet değişikliği, erken süttten kesme ve barsak parazitleri oluşturur.

Saf ırkların melez ırka göre daha fazla olması yanında özellikle; rotweiler, Pincher, Alman çoban köpeği, Amerikan pitbull terier, Staffordshire terier, Labrador retriever, Springer spaniel, Dachshund ve Yorkshire terier ırkları hastalığa karşı daha hassastır (Smith-Carr ve ark 1997, Goddard ve Leisewitz 2008). Irk duyarlılığının genetik özelliklerin nedenleri rolü olduğu düşünülmektedir (Houston ve ark 1996, Kalli ve ark 2010). Köpeklerde parvoviral enteritisin görülme oranı, altı aylık yaştan büyük erkek köpeklerde dişilere göre 2 kat daha fazladır. Hastalık yaz aylarında kış aylarına oranla daha fazla rastlanılmaktadır (Houston ve ark 1996). Enfeksiyona köpekler dışında Canidae familyasından kurt, sırtlan ve tilkiler de bulunmaktadır.

Enfekte köpeklerde yetersiz immunizasyon, sıkışık ve kalabalık ortamda bulunma ve endoparazit yük duyarlılık oluşturabilmektedir. Yetersiz aşılama protokolleri hastalığın epidemiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. (Appel ve ark 1978, Shakespeare 1999) Temmuz ve Kasım aylarında hastalık diğer aylara nazaran daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 6 aylıktan küçük yavrularda etkene yakalanma olasılığı çok daha yüksektir (Stann ve ark 1984).

1.2.Patogenez

Parvovirüs viral replikasyonu için bağırsak kript hücreleri, lenfoid organları ve beyini hedef hücre olarak seçerek yayılım gösterir (Pollock 1982). Virüsün ağız ve burundan girişi sonrası, virüs gastrointestinal lenfoid hücrelerde çoğalır ve ince bağırsak kriptlerinin epiteline yayılıp ishale neden olabilir. Yaklaşık 3-4 gün sonra başlayan virüs atılımı 1-2 haftaya kadar devam eder. Lenfositlerin etkilenmesi ile lenfopeni oluşur (Pollock 1982). Köpeklerde parvovirüs yavrularda kardiyak hücrelerde miyokarditlere sebep olmaktadır. Anneden aldığı süt ile maternal antikolar koruyucudur. Parvoviral enteritiste, bağırsak florasında bulunan anaerobik bakteriler kan dolaşımına geçer, sistemik yangısal yanıt sendromu ve sepsise yol açar

(Turk ve ark 1992, Otto ve ark 2000, Laforcade ve ark 2003, Prittie 2004, Yılmaz ve Şentürk 2007). Myeloproliferatif hücrelerin ölümü ve timik lenfositosisi bağışıklığın baskılanmasına neden olur. Bağırsak çeperin bozulması ve villus atrofi ile oluşan malabsorbsiyon; sıvı ve protein kaybına bakteriyel sepsis ve endotoksemiye neden olup ani şok'a ve ölüme yol açar. Sepsise bağlı olarak böbrek fonksiyon bozuklukları; oligüri, poliüri, proteinüri ve azotemi görülebilir. Bu değişiklikler akut tubuler nekroz, kortikal nekroz, glomerulonefritis veya intersitisyel nefritisin ortaya çıkması ile ilişkilidir (Otto ve ark 2000).

1.3.Klinik Belirtiler

CPV bazı nedenlerden dolayı her köpekte aynı semptomları göstermeyebilir. Bu hazırlayıcı faktörler; yaş, bağışıklık durumu, ırkın saf veya melez oluşu virüsün vücuda giriş yeri ile etkenin virülensidir. Yavrularda genellikle 24 saat sonrasında ölü olarak bulunur, bu dönemde yavruda, solunum güçlüğü ağlama ve inleme gözlenir .Çöpte bulunan bütün köpek yavrularının hemen hemen hepsi hasta olurlar. CPV enfeksiyonu en sık gastro intestinal kanalı ve immunitiyi etkiler. Bu hastalık için tipik karın ağrısını içeren kusma ve mukotik kanlı ishal tipiktir. yavrularda beyaz küre hücrelerinin kemik iliğindeki kan yapan organların kök hücrelerinin yıkımlanması ve eş zamanlı timus, lenf düğümükleri ve dalak gibi lenfoproliferatif dokuların mide bağırsak kanalındaki inflamasyon sonucu lökosit ihtiyacının yetersiz kalması sonucunda lökopeni (nötropeni) olduğu varsayılmaktadır. Lökosit sayısı şiddetli düşer, birçok vaka da SIRS (sistemik inflamatorik yanıt sendromu) şekillenir. Solunum yetmezliği akciğere yerleşen enfeksiyonları sonucu ortaya çıkan klinik bulgudur. Parvoviral enteritten ölen köpekler miyokardit, septisemi, endotoksemi, DIC, koagulopati ve yangısal sendrom sonrası komplikasyonlar sebebi ile gerçekleşmektedir (Yılmaz ve Şentürk 2007).

T lenfosit tarafından kontrol altına alınan eozinofiller kemik iliğinde sentezlenir. Parvoviral enteritisli köpeklerde karşılaşılan myelosupresyon kemik iliğinden kontrolü sağlayan T lenfositlerin olmayışı eozinopeniye sebebiyet verir. Yüksek orandaki kortizol salınımı da ozsinopeniyi tetikler. (Young, 2000).

1.4.Teşhis

Parvovirüs teşhisi; enfeksiyonu taşıdığı şüphelenen köpeğin dışkılarından elektron mikroskop, virüs izolasyon, fekal hemaglutinasyon testi, latex aglutinasyon, immunoelektroforez, immunokromatografi, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), seroloji ve histopatolojik uygulamalar ile yapılır (Eckersall, 2000).

Fekal enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) antijen testi ile Akut CPV teşhis edilebilir. Canlı modifiye CPV aşısı ile aşılanan köpek 3-10 gün arasında yapılacak test yanlış pozitif verebilir. Serum nötralize antikorlarını kanlı ishal ve dışkı virüs dağılımında test antijenin uygulanması yanlış negatif verecektir (Houston ve ark, 1996).

1.5.Tedavi

Şu ana kadar parviral entetitise karşı etkisi kanıtlanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Bu yüzden hastalık için tamamlayıcı, destekleyici ve semptomatik tedavi seçenekleri kullanılır (Pollock ve Coyne 1993). Yavru köpekler arasında tedavisi yapılanların ancak %9 u hayatta kalabilmişlerdir. Tedavi için agresif olarak kristalloid ve kolloid sıvı tedavileri verilmektedir. Bu hastalarda genellikle hipoglisemi görülmekte ve elektrolid seviyeleri değiştiği için monitorizeye ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi için yapılan plana: antibiyotik, antelmintik, analjeziklerde eklenmelidir. dengesinin korunması ve kusmanın önüne geçmek için kusma kesicilerde uygulanır aynı zamanda sıvı kaybının önüne geçilmeye çalışılır. Klinik iyileşmenin hızlanması için enterik beslenme destekleri yapılmakta olup, konvalens ve tedavi periyotları uzatılabilir.

Hastalığın mortalite oranının yüksek olması, tedavinin pahalı olması bazı hasta sahiplerini zora sokmakta ve ötenazi istemektedir.

1.6.Akut Faz Proteinler

İnsanlarda olduğu gibi köpeklerde çeşitli yangısal reaksiyonlara sebebiyet veren durumlarda akut faz yanıtı başlatılır. (Johnson ve ark, 2006). Enfeksiyon, travma, sıcak stresi gibi durumlar bu olgular için geçerlidir. Enflamasyonla aktive, koordineli bir hücresel reaksiyon olan bu yanıt, doku hasarına karşı korur ve onarımı hızlandırır (Johnson ve ark, 2006). Bu, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin artışları ile karmaşık bir dengeyi gerektirir. Sitokinler; ateş üretimi, lökositoz, akut faz proteinlerinin sentezindeki artış, kas katabolizması ve hipotalamik-hipofiz-

adrenal eksen stimülasyonu, lökosit ve endotel hücre aktivasyonu da dahil olmak üzere; merkezi olarak vücudun çeşitli reaksiyonlarına aracılık eder. Ayrıca kalsiyum (Ca), çinko (Zn), demir (Fe), vitamin A ve alfa tokoferol seviyesinde azalma ve AFP sentezi yer almaktadır (Eckersall 2000, Tothova ve ark 2014). Ayrıca AFY, nörolojik ve immünolojik olayları da içermektedir (Eckersall 1995, Ceron ve ark 2005, Tothova ve ark 2014).

Akut faz proteinleri, inflamatuvar sonrasında sitokinlerin, başlıca interlökin (IL)-6'nın etkisi ile, salgılanan çeşitli proteinlerden; fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Çizelge 1.1). Bu akut faz proteinleri pozitif akut faz proteinleri olarak da bilinmektedir. Yangısal durumlarda kandaki seviyeleri azalan albumin, transferrin ve transteyretin gibi akut faz proteinlerine negatif akut faz proteinleri denilir.

Akut faz yanıt klinik açıdan önemli 3 karakteristik özelliğe sahiptir (Ceron ve ark 2005).

1. AFY süratli bir yanıt olup birçok olguda klinik bulguların ortaya çıkmasından ve spesifik bağışıklık yanıtın impulsundan önce geliştiğinden dolayı patolojik dönemi ve hastalık için erken marker olarak görülmektedir.

2. AFY spesifik değildir.

3. AFY ve üretimi değişken olup türe bağlı değildir. (Kajikawa ve ark 1999).

AFY; doku yıkımlanan yerlerde vazoaktif mediatörler tarafından başlatılan lokal ve sistemik reaksiyona sebep olan bir kompleks olarak görülmektedir. Yangısal süreçte hasarlı bölgede monosit tarzı mononükleer hücreler ve makrofajlar öncülük eder. (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Gökçe ve Bozukluhan 2009, Öcal ve Ünsüren 2009, Tothova ve ark 2011). Bu hücreler; sitokinler, lipid mediatörler, yangı başlatan aminler, komplement ve pıhtılaşma faktörleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit tarzı maddeleri serbest kalmasını sistemik ve lokal yangısal reaksiyonlara sebep olmaktadır. (Gruys ve ark 2005, Cray ve ark 2009, Gökçe ve

Bozukluhan 2009, Tothova ve ark 2011, Ceciliania ve ark 2012). Bu olgu ile başlayan zincir sonrasında serbest bırakılan yangı mediyatörleri yangısal reaksiyonların erken tanı ve tedavinin kontrolünde aktif olarak rol almaktadır. Aktive edilmiş lökositler ve diğer hücreler tarafından salgılandığı bilinen ve bazılarının sitokin olarak adlandırıldığı en az 15 farklı mediyatör bulunmaktadır. (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012). Sitokinler immün yanıtta ve çoğu inflamatuvar olaylara sebep olan düşük molekül ağırlıklı biyoaktif polipeptit olup hücreler arası iletişimde görev alır. Bu sitokinle inflamatuvar olayları düzenlerler. (Gruys ve ark 2005).

Sitokinler etki yollarına göre 3 kısma ayrılmaktadır (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

1. Farklı hücreler için negatif ve pozitif büyüme faktörüymüş gibi davranan sitokinler İnterleukin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 ve granulosit-makrofajkoloni uyarıcı faktör)

2. Pro-inflamatuvar özellikleri olan sitokinler Tümör nekrosis faktör (TNF) α/β , IL-1 α/β , IL-6, İnterferon (IFN)- α/γ , IL-8, ve makrofaj inhibe edici protein-1

3. Anti-inflamatuvar aktiviteye sahip faktörler (IL-1 reseptör antagonistleri, eriyebilir IL-1 reseptörleri, TNF- α bağlayıcı protein ve IL-1 bağlayıcı protein) (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

Sitokinler arasında yangının ilk aşamasında oluşan ve pro-inflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan lokal yangı bölgesindeki fibroblast ve endotelial hücreleri aktive ederek sitokinlerin tekrar salgılanmasını sağlayan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ yer almaktadır (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005). Bu sitokinler dolaşıma geçen ikincil sitokinler ile sistemik yangısal yanıtı başlatan oluşumlardır. (Gruys ve ark 1994, Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005, Bozukluhan 2008, Paltrinieri 2008, Dilda 2012). Pro-inflamatuvar sitokinler 2 major gruba ayrılmaktadır. FP'leri indükleyen IL-1 tip sitokinler ve hepatositlerin membranı üzerinde lokalize olmuş farklı reseptörler aracılığıyla etkili olan IL-6 tip sitokinlerdir. IL-6 tip-2 grup AFP'leri olan fibrinojen (Fb), haptogloblin (Hp) ve anti-proteasların üretilmesinden sorumlusitokinler en önemli AFP gen ekspresyonunu

sağlayan mediyatörler olup, (Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005). IL-6 tip sitokinler, çeşitli hücre tipleri içerisinde ve IL-1 tip sitokinlerin üretilmesi üzerine negatif feed-back mekanizması gösterdiği düşünülmektedir (Petersen ve ark 2004). IL-1 tip sitokinler sekonder sitokin salınımını stimüle etmektedir (Petersen ve ark 2004). IL-1 tip sitokinlerin regüle ettiği AFP gen ekspresyonu sonucunda tip-1 AFP'ler üretilmekte olup bunların arasında da alfa 1 asit glukoprotein (AGP), serum amiloid A (SAA) ve C reaktif protein (CRP) yer almaktadır (Petersen ve ark 2004, Gruys ve ark 2005)

Akut faz yanıtın değerlendirilmesinde kan hücrelerinin sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP testleri kullanılır. Bu testler infeksiyon hastalıkları (özellikle bakteriyel olanlar), malign hastalıklar, travma, infarktlar, inflamatuvar artritler ve vaskülitler gibi birçok hastalıkta yüksek olarak bulunduğundan ESH ve CRP tamamen fizyolojik sınırlarda olan kişilerde önemli bir inflamasyon yoktur. CRP'nin kronik olarak hafif de olsa yüksek seyretmesi, koroner arter hastalığı (KAH) için LDL yüksekliğinden daha önemli risk faktörüdür ve CRP değeri daimi olarak yüksek olanlarda yaşam süresinin kısa olacağı bildirilmiştir. (Carmicheal ve Binn 1981, Appel ve ark 1978). CRP değeri hastalığın belirlenmesinde önemli bir kriterdir. AFP'lerin hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır.

Çizelge 1.1. Majör ve ılımlı Akut Faz proteinlerin inflamatorik uyarıcıya yanıt olarak evcil hayvanlarda görülen değişimi

TÜRLER	MAJÖR AFP	ILIMLI AFP
KEDİ	SAA	AGP, Hp
KÖPEK	CRP, SAA	Hp, AGP
AT	SAA	Hp
SİĞİR	Hp, SAA	AGP
DOMUZ	CRP, MAP, SAA	Hp

SAA: Serum amiloid A, CRP: C –Reaktif Protein, Hp: Haptoglobulin, MAP: Majör Akut faz protein, AGP: alfa 1 asit glikoprotein.

1.7.C-Reaktif Protein

C- Reaktif protein , Akut faz proteinlerden biri olup, insanlarda enfeksiyon ve yaralanmalar sonrası oluşan inflamasyonun neden olduğu ve doku hasarı sonrası görülen bir proteindir (McFarlane ve ark., 1967; Sabel ve Hanson, 1974). Interleukin-6 CRP üretiminin önemli bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir (Gauldie ve ark 1987). CRP, hastalıklarda önemi iyi bilinen incelenen tipik bir akut faz proteindir (Pepys ve Baltz 1983). Klinikte görülen beden ısısının yükselmesi, beyaz kan hücre sayısının artışı, iltihap ve eritrosit ile karşılaşıldığında insanlarda en çok güvenilen gösterge CRP olarak kabul edilmiştir. Serumda yarılanma ömrü 6-8 saattir.

Çizelge 1.2: CRP değerlerinin arttığı köpek hastalıkları

Organ sistem	Hastalıklar
	Barsak tıkanıklığı İnflamatorik barsak hastalığı Akut pankreatit Bakteriyel enteritis
Kardiyovaskuler	Kronik kalp kapak hastalığı
Kas-iskelet	Romatoid arthritisi Poliartrit
Enfeksiyonlar	E.coli endotoksemi Babesiosis E . canis Bordetella bronchiseptica Parvovirus enfeksiyonları Trypanosomiasis Pyometra Pnömoni Leptospirosis Leishmaniasis
İmmünolojik	Otoimmün hemolitik anemi
Tümörler	Lenfoma
Diğerleri	Operasyon travmaları

1.8.CRP Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Köpeklerde CRP seviyesinin ölçülmesi için birçok metod kullanılır, bunlar; Elektroimmunoassay, ELISA, Time resolved immuno fluorometrik assay (TR_IFMA), Single radial immunodifüzyon (SRID), turbidometrik immunoassay (TIA), reversed passive latex aglütinasyon (RPLA) dır (Şekil1.1.).



Şekil 1.1. CRP ölçüm cihazı ve kitleri

2. MATERYAL VE METOT

2.1.Hayvan Temini

Bu çalışmada kullanılacak materyaller doğal olarak parvovirus ile enfekte olmuş özel kliniklere veya Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen, sahipleri bilgilendirilerek izinleri alınmış,30 adet Parvoviral Enteritli köpek çalışma grubunu,12 adet sağlam köpek ise kontrol grubunu oluşturdu.

Bu tezin çalışmasında; etik kurulu onayı bulunmamaktadır ancak 15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı resmi gazetede yayımlanan Hayvan deneyi etik kurulu çalışma usul ve esaslarına dair yönetmeliğin ikinci maddesinin (b) bendinde “deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarında etik kurul onayına gerek olmadığı” açık şekilde ifade edilmiştir. Bu çalışmada da sağlık durumlarının kontrolü amacıyla hasta hayvanlardan alınan kan ve dışkı numunelerinde çalışıldığından bu çalışma için **ETİK kurul onayına gerek bulunmamaktadır.**

2.2.Laboratuvar Muayeneleri

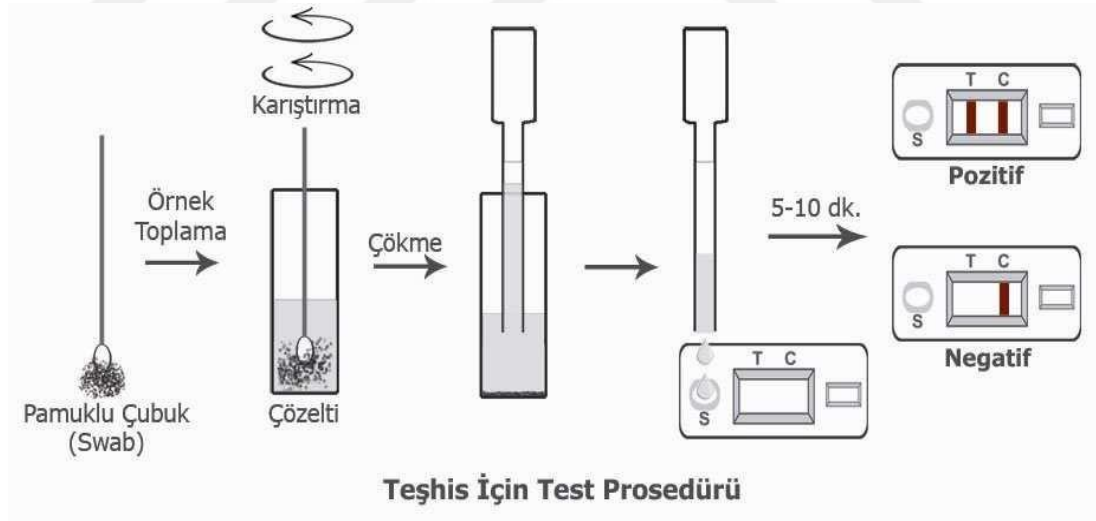
2.2.1.Parvovirüs Varlığının Belirlenmesi (Hızlı Test Kitleri)

Köpeklerin dışkıları alındıktan sonra hızlı bir şekilde prospektüse uygun bir şekilde parvovirüs antijen kitleri ile kontrol edilerek pozitif olanlar tespit edildi ve klinik muayeneleri yapılarak projeye uygun olanlar çalışma kapsamına alındı. (Quicking CPV+CCV AG test kit) Canine Parvovirus (CPV) Ag Hızlı Test Kiti, köpek dışkı veya kusmuğundaki CPV antijenlerinin kalitatif tespiti için kullanılan immünokromatografik bir çözümlene cihazıdır.



Şekil 2.1. Parvovirus tanısı için kullanılan hızlı test kiti

Kartın yüzeyinde test çizgisi olarak “T” ve kontrol çizgisi olarak “C” harfleri bulunmaktadır. Sonuç penceresindeki test ve kontrol çizgileri herhangi bir numune çalışması yapılmadan önce görünmezler. Kontrol çizgisi prosedürel kontroller için kullanılmaktadır. Eğer test prosedürü doğru olarak uygulanıyorsa ve kontrol çizgisinin test reaktifleri çalışıyorsa, kontrol çizgisi her durumda ortaya çıkmalıdır. Eğer örnek içerisinde yeterli miktarda CPV antijeni varsa, sonuç penceresinde mor bir test çizgisi görülecektir. Test bantlarında, hem yakalayıcı hem tespit edici madde olarak, özel olarak seçilen CPV antikorları kullanılmıştır. Bu özellik cihazın köpeğin dışkı veya kusmuğundaki CPV antijenlerini yüksek doğruluk oranıyla tespit etmesini sağlamaktadır. (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Test prosedürü

In-vitro olarak kullanılan bu hızlı test kitlerin yorumlanmasında her iki bantta görülen çizgilerle pozitif oldu C Bantında tek çizgi görülmesi testin negatif olduğu şeklinde yorumlandı (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Test sonuç değerlendirilmesi

2.2.2. Dışkı Muayenesi

Parvovirüs pozitif olan köpeklerin dışkılarından natif muayene yapılarak parazit yönünden muayeneleri yapıldı.

2.2.3. Hematolojik Analizler

Köpeklerden Vena cephalica antebrachii'den antikoagulanlı (EDTA'lı) ve antikoagulanlı tüplere kan örnekleri alındı. Serum örneklerinin elde edilebilmesi için toplanan kan 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Serum örnekleri kullanılıncaya kadar - 20°C'de donduruldu.

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde (Mindray®, BC 5300 Vet) hematoloji cihazı ile tam kan sayımları yapıldı (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Tam Kan Cihazı

2.2.4. Serum CRP analizi

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) prensibine göre ölçüm yapan, türe özgü LifeAssays Canine CRP test kiti ile ölçümler yapılmıştır. Çalışmalar için kan serumu veya plazma kullanıldı. Kitin ölçümü için kullanım kılavuzunda yer alan prosedürler yerine getirildi, sonuçlar kaydedildi.

2.2.5. İstatiksel Değerlendirmeler

Köpeklerde belirlenen değişkenlerin sayısal verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10.0 software paket programı kullanıldı. Parametrelerin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart sapması ($S_{\bar{X}}$) hesaplandı. $P \leq 0,05$ değerlerindeki farklılıklar istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3. SONUÇLAR

3.1. Genel Kriterler

Tez çalışmaları için seçilen köpeklerin yaşları 1- 18 aylık arası her iki cinsiyetten toplam 30 sayıda köpekten alınan kan ve dışkı sonuçlarına bakıldı. Farklı ırklardan oluşan köpeklerin herbirinin beden ağırlıkları kontrol edildi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki değerler karşılaştırıldı ve istatistiki öneme bakıldı (Çizelge 3.1) buna göre gruplar arasındaki değerlerin yaş, cinsiyet ve beden ağırlıkları arasındaki farklılıkların istatistiki önem taşımadığı belirlendi ($p > 0,05$).

Çizelge 3.1. Köpeklerin yaş, cinsiyet, beden ağırlığı değerleri ortalamaları

Değerler	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p- değeri
N	30	12	-
Yaş (aylık) ortalama	2	5	0,345
Cinsiyet	20 Erkek 10 Dişi	7 Erkek 5 Dişi	0,298
Beden ağırlığı (kg) ortalama	5,5	9,85	0,572

3.2. Klinik Muayene Gözlemlerin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunu oluşturan parvovirus taşıyan köpeklerin fiziksel muayeneleri esnasında yapılan gözlemlerde başlıca depresyon, anoreksi, diyare, kanlı diyare, kusma, dehidrasyon, mukozal koyulaşma, kapillar damar dolgunluğun süresinin uzaması, beden ısısı yükselmesi, abdominal ağrı, hipotermi gözlemlendi. Bu klinik gözlemlerin değerleri ve oluşan klinik belirtiler Çizelge 3.2 da gösterilmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışma grubunda bulunan köpeklerin fiziksel muayene yönünden değerlendirilmesi

Klinik belirtiler	Köpek sayısı - %
Depresyon/ letarji	9 -%30
Anoreksi	10 -%33
Diyare- kanamasız	5 - %16
Kanlı ishal	6 -%20
Kusma	8- %26
Dehidrasyon	8- %26
Mukozal renk değişimi	4-%13
Kapillar damar dolgunluğun süresinin uzaması	3- %10
Beden ısısı yükselmesi	4-%13
Abdominal ağrı	12- %40
Hipotermi	3- %10

3.3. Hematolojik değerlerin ölçülmesi

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan köpeklerin tam kan değerleri belirlendi. Buna göre WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, MCV, MCHC, RDW. MONO değerleri belirlendi ve gruplar arasındaki değer farklılıkları karşılaştırıldı.

Çizelge 3.3. :Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ortalama tam kan sonuçları

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
RBC (x10 ⁶ /l)	4.07 ± 0.39	4,15±0,17
WBC (x10 ³ /µl)	25.70 ± 3.98	11,02±0,5
Hb (g/dl)	7.31 ± 0.58	8,52±0,4
Hct (%)	22.18 ± 1.21	25,59±0,94
PLT (x10 ³ /µl)	90.09 ± 3.25	416,50±51,44
MCH (pg)	20.88 ± 2.38	21.45 ± 2.14
MCHC (g/dl)	31.60 ± 2.71	32,84±0,43
MCV (fl)	54.70 ± 2.74	62,93±1,34
RDW(%)	0.68 ± 0.21	18,4±0,49
MCHC (%)	25.70 ± 3.98	32,84±0,43
Neutrophils%	77.5 ± 11.56	69.7±8.96
Lenfositler (%)	12.23 ± 1.95	4,95±0,24
MONO(x10 ³ /µL)	0,10±0,06 *	0,43±0,06*

*: p<0,05

Çizelge 3.4. Hayatta kalan ve hayatta kalamayan köpeklerde ortalama kan parametreleri

Parametre	Hayatta kalamayan (n:11)	Hayatta olan (n:19)	Sağlıklı (n:12)
WBC (x10 ³ /µL)	2,50±1,14*	8,19±1,50*	11,02±0,5*
LYM (x10 ³ /µL)	0,66±0,14	2,38±0,47	4,95±0,24
Gra(x10 ³ /µL)	1,77±1,02*	5,41±1,09	5,43±0,34*
RBC(x10 ⁶ /µL)	5,71±0,42	4,96±0,18	4,15±0,17
HGB (g/dl)	10,73±0,42	10,20±0,51	8,52±0,4
HCT (%)	33,63±2,41	30,48±1,37	25,59±0,94
PLT (x10 ³ /µL)	566,50±70,14	626,04±55,61	416,50±51,44
RDW (%)	18,71±0,88	19,46±0,60	18,4±0,49
MCV (fL)	59,50±1,07	60,92±1,23	62,93±1,34
MCHC (g/dL)	32,55±0,82	33,57±0,46	32,84±0,43

*: p<0,05

3.4. CRP değerlerin ölçülmesi

Çalışmada bulunan tüm köpeklerin CRP değerleri ölçüldü. Değerler arasındaki farklılıklar ölçüldü ve çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki değer farklılıkların istatistiki olarak çok önemli olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

Çizelge 3.5: Çalışma ve kontrol gruplarının CRP değerleri

	Çalışma grubu	Kontrol Grubu
CRP mg/l	75,73**	12,60**
Min-max değerler	35-114	5-21

** : $p < 0,001$

4. TARTIŞMA

Yavru köpeklerde CPV-2 enfeksiyonu günümüzde hala önemini korumakta ve hastalık yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. CPV hızlı bulaş gösterdiğinden dolayı köpekler arasında hızlı bir artış gösterir (Jeoung ve ark 2006). Virusun orijinal yapısının hergün değiştiği ve mutasyona uğradığı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Bu durum enfeksiyonun epidemiyolojisi bakımından önemli görülmektedir (Houston ve ark 1996, Jeoung ve ark 2006). Hastalığın önlenmesinde kullanılan oldukça etkili aşılar bulunmakla birlikte aşılama konusundaki bilgi eksikliği veya kullanım hataları nedeni ile hastalığa dünyanın her bölgesinde rastlanmaktadır. Deneysel CPV-2 enfeksiyonu oluşturulan ve tedavi edilmeyen hastalarda yaşama yüzdesi %9,1 iken destekleyici sağaltım yapılan köpeklerde yaşama oranı % 64-79 arasında değişmektedir. Yoğun sağaltım uygulaması yaşama şansını artırmaktadır, fakat hastalığın ileri dönemlerinde her türlü sağaltıma karşın birçok köpek ölmektedir. Bu çalışmada CPV-2 enfeksiyonu tanısı konulan köpeklerde yaşama oranı %63,3 olarak belirlendi ve bu sonuç yukarıda adı geçen araştırmacının bulgusu ile uyumlu bulundu.

CPV-2 enfeksiyonunun başlangıç bulguları nonspesifiktir. Anoreksi, depresyon ve yüksek ateş ilk bulgulardır. Başlangıç bulguları görüldükten sonra 24-48 saat içinde kusma ve ince bağırsak ishali görülür. Hastalığa bağlı olarak vücut sıcaklığı, kalp atım sayısı ve solunum sayısında hastalığın dönemine veya hastanın immun sisteminin durumuna bağlı değişiklikler görülür (Pollock ve ark 1993, Cohn ve Langdon 2003, Prittie 2004, Lamm ve Rezabek 2008). Bu çalışmada da CPV-2 ile enfekte 30 köpekde bu semptomların biri veya birkaçına rastlandı. Hasta köpeklerin kalp atım, solunum sayıları ve vücut sıcaklıkları değişti. Bu bulgular yukarıda adı geçen araştırmacıların verileri ile uyumlu bulundu. İyileşen gruptaki köpek sahiplerinin çoğunun genellikle durgunluk, iştahsızlık ve yüksek ateş belirtilerinin bir ya da birkaçını ilk fark ettikleri an (hastalığın erken dönemlerinde), ölen gruptaki köpeklerde ise köpek sahiplerinin anoreksi, kusma kanlı/kansız ishal belirtilerinin bir kaçını bir arada gördükleri an, (hastalığın ileri aşamalarında) kliniğe başvurdukları dikkati çekti.

Kruse ve ark. (2010) ve Kalli ve ark., (2010), köpeklerde parvovirus enfeksiyonlarında belirgin bir lökopeni, lenfopeni, monositopeni ve eozinopeni görüldüğünü, bu durumun olguların prognozunu olumsuz etkilediğini bildirmektedirler. Bazı araştırmacılar (Jacobs 1980, Sonl 1999) ise lökopeninin prognozu olumsuz etkilemediğini bildirmektedirler. Bu çalışmada lökosit sayısı bakımından hasta olup iyileşen, hasta olup ölen ve sağlıklı köpeklerden oluşan 3 grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiki bir farklılık olduğu saptandı ($P<0,05$). Ölen köpeklerde belirgin lökopeni saptandı ($p<0,05$). Ölen köpeklerde belirgin lökopeni tablosunun saptanması, lökosit sayısının takibinin pratikte parvovirus enfeksiyonlarında prognozun ve yaşam şansının değerlendirilmesinde önemli bir indikatör olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar Kruse ve ark., (2010) ve Kalli ve ark., (2010)'nın bildirimleri ile de uyumlu bulundu.

Parvovirus enfeksiyonlar'ın da genellikle granülositopeni şekillenmektedir. Granülositlerin önemli kısmı nötrofillerden oluşmaktadır. Nötrofiller vücuda giren patojenlerle savaşan ilk savunma hücrelerindedir. Bu hücreler kemik iliğinde üretilirler ve normal şartlarda belirli bir olgunlaşma sürecinden sonra kan dolaşımına geçerler ve maya, mantar, alg, parazitler, virüsler ve bakterileri ya öldürürler ya da inaktive ederler. Nötrofiller enfekte veya zarar görmüş hücreleri vücuttan elimine ederler, immunitede rolü olan hücrelerin fonksiyonlarını ve granülopoezisi artırır. Köpeklerde enfeksiyöz hastalıkların en önemlilerinden biri olan parvoviral enteritlerde en yaygın bulgulardan biri nötropenidir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Bu araştırmada gruplar granülosit sayısı bakımından karşılaştırıldıklarında ölen ve iyileşen köpekler arasında istatistiksel öneme sahip farklılıklar vardı ($P<0,05$). Oysa iyileşen ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). Bu sonuç bize parvovirus enfeksiyonların da ölen köpeklerde granülosit sayısının belirgin olarak düştüğünü ve granülosit sayısının takibinin hastalığın prognozunu belirlemede dikkate alınacak kriterlerden birisi olduğunu düşündürdü.

Vücuttaki yangısal durumlarda kanda ilk değişen parametre serum (C-reaktif protein) CRP düzeyinin artış gösterdiği, CRP değişikliği ile toplam lökosit ve granülosit sayıları ile orantının doğru olmadığı belirtilmektedir (Steinel ve ark 1998). CRP enfeksiyon ve lokal doku yıkımlanmalarında görülen bir akut faz proteindir.

CRP ölçümünün esas amacı vücuttaki sistemik yangısal durumu belirlemek ve hastalığın seyrinin takibidir. LifeAssays® Canine CRP kiti ile yapılan ölçümlerde sağlıklı köpeklerdeki dCRP konsantrasyonu <35 mg/L'dir. Yangının nedenine ve şiddetine bağlı olarak CRP konsantrasyonu 600 mg/L'nin üzerine çıkabilir. Hafif derecede olan yangılarda ve lokal enfeksiyonlarda CRP konsantrasyonunda aşırı artış belirlenmeyebilir. Sistemik yangı albuminin yıkımlanmasını artırır, karaciğerde albumin sentezi azalır ve böylece kan serumu albumin düzeyini düşürür. Yangısal globulinlerin üretimi arttığından kan serumu total globülin düzeyi yükselir. Bu çalışmada; çalışma ve kontrol grubu arasında CRP değerlerinin çalışma grubunda yüksek olduğu ve gruplar arasındaki farkın önemli olduğu belirlendi ($p \leq 0,001$).

Monositler doku makrofajlarıdır ve en önemli işlevleri fagositozis, hücre sel döküntülerin temizlenmesi, yangısal mediyatörlerin salınımı ve lenfositlerin antijenleri tanınmasına yardım etmektedir. Monosit sayısı akut ve kronik yangısal hastalıklarda artmaktadır. Oysa monositopeni çok nadir görülen bir olaydır (Latimer ve Rakich 1989, Bienz 2000). Kanin parvovirusa bağlı olarak köpeklerde monositopeni gelişir. Monositler, aynı nötrofil hücreler gibi kemik iliğinde yapırlar (Bienz 2000). Monosit ve nötrofiller aynı progenitör hücreleri paylaşmasına rağmen monositlerin kemik iliğinde üretimi (3 gün), nötrofillerinkinden (6 gün) daha hızlıdır. Bu nedenle CPV-2'li lökopenik köpeklerde kanda monosit sayısının izlenmesi prognozun takibi açısından faydalıdır (Bienz 2000, Schultz 2008). Goddard ve ark. (2008), yaptıkları bir çalışmada, CPV-2'li köpeklerde monosit sayısına bakılarak prognozun yüksek doğrulukla tahmin edilebileceğini açıklamışlardır. Bu araştırma sonucunda ölen, iyileşen ve kontrol grubu köpeklerde kliniğe ilk getirildikleri gün saptanan ortalama monosit sayıları belirlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$). Ölen köpeklerde ise ölüm günü monosit sayısı $0,08 \pm 0,02 \times 10^3 / \mu\text{L}$ idi. Ölen köpeklerde ölüm günü alınan kan örneklerinde saptanan ortalama monosit sayısı ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P < 0,05$). Bu sonuçlar bize ölen köpeklerde monositopeni şekillendiğini, monosit sayısına bakılarak köpeğin yaşama şansının değerlendirilebileceği fikrini uyandırdı ve bu sonuç yukarıda adı geçen araştırmacıların bulgularına benzerlik gösterdi.

Goddard ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada monosit sayısı $0,15 \times 10^3/\mu\text{L}$ den düşük olan köpeklerin ölüm oranını %50 olarak bulurken yapılan çalışmada bu oran %42 bulundu. Ölüm oranındaki bu farklılık köpeklerin humoral yanıtına, sağaltımdaki farklılığa ve sekonder enfeksiyonların gelişimine bağlı olabileceği düşünüldü.

İnsan hekimliğinde oldukça yaygın olarak kullanılan akut faz proteinleri, veteriner hekimliğinde de son zamanlarda tedaviye cevabın takibi ve tedavinin durdurulmasına karar vermek için kullanılmaya başlanılmıştır. Akut faz proteinleri vücutta sitokinlerin uyarımı sonucunda çoğunlukla karaciğerde üretilen glikoproteinlerdir. Köpeklerde temel akut faz proteini olan CRP (Kelly 1978), enfeksiyon sırasında IL-1, IL-6 ve büyüme faktörü β gibi proinflamatuvar sitokinlerle uyarılarak 100 kat artış gösterebilmektedir (Parrish ve ark 1958). Kocatürk ve ark.(Yılmaz ve Şenturk 2007) L parvoviral enteritisli köpeklerde CRP, serüloplazmin ve haptoglobin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek çıktığı ve CRP değerinin mortaliteyi belirlemede %91 oranında duyarlılığa sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Salmanoğlu ve ark (2017) yapmış olduğu bir çalışmada gingivitisli köpeklerde CRP düzeylerine bakılmış ve sonucun istatistiksel önemli olmadığını belirtmiş, oluşan yangısal durumun sisteme yanışmadığı ve sistemik hücrel reaksiyona neden olmadığını ifade etmiştir. Bu çalışmada ise parvovirus ile enfekte köpeklerin CRP düzeylerinin sağlıklı köpeklerde bulunan değerlerden çok yüksek olduğu ve istatistiksel olarak önemli olduğu bu sonuca göre enfekte köpeklerin sistemik hücrel reaksiyona neden olan yangısal durumun şiddetli olduğu kanısına varıldı.

Otabe ve ark (1998) sağlıklı 10 köpekte CRP değerlerinin 0,8 ile 14 $\mu\text{g/ml}$ arasında değiştiğini, Kuribayash ve ark (2003) erkek köpeklerde bu düzeyin 1,5 ile 16,0 $\mu\text{g/ml}$, dişi köpeklerde ise 1,8 ile 18,9 $\mu\text{g/ml}$ arasında bulunduğunu ve cinsiyet farklılığı olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada diğer araştırmacılara uyumlu olarak sağlıklı köpeklerde CRP değerlerinin 5 ile 21 mg/l arasında bulunduğu belirlendi. Bu çalışmada sağlıklı ve enfekte köpeklerin beden ağırlığı, cinsiyet ve yaş değerleri karşılaştırıldığında aradaki farkların istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü.

Sonuç olarak Parvoviral enteritisli köpeklerde değerlendirme kriterlerinde farklılıklar göstermekle beraber yapılan bu çalışmada oluşan yangısal reaksiyon

sonucu sistemik yangısal cevaba bağlı olarak CRP miktarı anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Yapılan prognoz değerlendirmesinde lökosit oranları ile birlikte aralarında bir korealasyon tespit edilmemiş olup bu konuda yapılacak birçok çalışma ile birlikte hastalığın erken tanısı, prognoz hakkında bilgi edinimi ve yapılan tedaviye verilen cevap durumlarında kullanılabilir bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.



KAYNAKLAR

- APPEL MJG, COOPER BJ, GREISEN H, ET AL (1978). Status report: Canine viral enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 173:1516-1518.
- BIENZ M, CLEVERS H (2000). Linking colorectal cancer to wnt signaling. *Cell*. 103(2);311-320.
- CARMICHAEL LE (2005). An annotated historical account of canine parvovirus. *J Vet Med B*. 52:303-311.
- CARMICHAEL LE, BINN LN (1981). New enteric viruses in the dog. *Adv Vet Sci Comp Med*. 25:1-37.
- CASPI D, BALTZ ML, SNEL F, ET AL (1984). Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology*. 53:307-313.
- CECILIANA F, CERON JJ, ECKERSALL PD, SAUERWEIND H (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics* 75:4207-4231.
- CERON JJ, ECKERSALL PD, MARTÍNEZ-SUBIELA S (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 34(2):85-99.
- CERON JJ, MARTÍNEZ-SUBIELA S (2004). An automated spectrophotometric method for measuring canine ceruloplasmin in serum. *Veterinary Researches* 35, 671–679.
- COHN LA, LANGDON P (2003). Infectious disease. In: Handbook of Small Animal Practice. 4th edn. Eds R. V. MORGAN, RM BRIGHT, MS SWARTOUT. W. B. Saunders, Philadelphia, PA. pp 1094–1095.
- CRAY C, ZAÍAS J, ALTMAN NH (2009). Acute phase response in animals: A Review. *Comparative Medicine* 59(6):517-526.
- DE LAFORCADE AM, FREEMAN LM, SHAW SP, BROOKS MB, ROZANSKI E A, RUSH JE (2003). Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 674–679.

DILDA F. Identification of biomarkers for the assessment of farm ruminant health status. Doktora Tezi. Università Degli Studi di Milano Department of Veterinary Sciences and Public Health, Milano, Italy. 2012.

ECKERSALL PD (2000). Acute phase proteins as markers of infection and inflammation: monitoring animal health, animal welfare and food safety. *Irish Vet J.* 53:307-311.

ECKERSALL PD (2000). Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Médecine Vétérinaire* 151:577-584.

ECKERSALL PD (2004). The time is right for acute phase protein assays. *Vet J* 168:3-5.

ECKERSALL PD (1995). Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comparative Haematology International* 5, 93–97.

ECKERSALL PD, BELL R (2010). Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal* 185(1):23-27.

ECKERSALL PD, LAWSON FP, BENICE L, WATERSTON MM, LANG TL, DONACHIE W, FONTAINE MC (2007). Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis. *Biomed Central Veterinary Research* 19(3):35.

GAULDIE J, RICHARDS C, HARNISH D, LANDSDORP P, BAUMANN H (1987). Interferon γ /t3-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 84, 7251-7255.

GODDARD A, LEISEWITZ AL (2008). Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 40:1041-1053 37.

GODDARD A, LEISEWITZ AL, CHRISTOPHER MM, DUNCAN NM, BECKER PJ (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 309–316.

GÖKÇE Hİ, BOZUKLUHAN K (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanında kullanılması. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1(1):1- 1498.

GRUYS E, OBWOLO MJ, TOUSSAINT M (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Bulletin* 1009-1018.

GRUYS E, TOUSSAINT MJ, NIEWOLD TA, KOOPMANS SJ (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B* 6, 1045–1056.

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

HUMBLET MF, COGHE J, LEKEUX GODEAU JM (2004). Acute phase proteins assesment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Research in Veterinary Science* 77:41-47.

IMREN HY (1998) Kedi Köpek Hastalıkları.1 baskı. Medisan, Ankara.

JACOBS RM, WEISER MG, HALL RL, KOWALSKI JJ (1980). Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 16(6) 809-814.

JEOUNG SY, KIM D, AHN SJ, ET AL (2006). Epidemiological observation on recent outbreaks of canine parvoviral enteritis in Korea. *J Vet Clin.* 23:223-229.

JOHNSON PT, BETTS KE, RADEKE MJ, HAGEMAN GS, ANDERSON DH, JOHNSON LV (2006). Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *PNAS* 103(46) 17456-17461.

JOHNSON RH, SMITH JR (1983). Epidemiology and pathogenesis of canine parvovirus. *Australian Veterinary Practitioner* 13:31-40.

KAJIKAWA T, FURUTA A, ONISHI T, TAJİMA T, SUGII S (1999). Changes in concentrations of serum amyloid A protein, 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and

Creative protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 68:91-98.

KALLI I, LEONTIDES LS, MYLONAKIS ME, ET AL (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Res Vet Sci.* 89:174-178.

KANN RK, SEDDON JM, HENNING J, MEERS J (2012). Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in Veterinary Science* 93:649–654.

KELLY WR (1978). An enteric disease of dogs resembling feline panleucopenia. *Australian Veterinary Journal.* 54(12); 593.

KOCATURK M, MARTÍNEZ S, ERALP O, ET AL (2010). Prognostic value of serum acute phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract.* 51:478-483.

KRUSE BD, UNTERER S, HORLACHER K, SAUTER-LOUIS C, HARTMANN K (2010). Prognostic Factors in Cats with Feline Panleukopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 24:1271–1276.

KURIBAYASH H, HIRUTA R, SHIMIZU R (2003). Shape transformation of silicon trenches during hydrogen annealing. *Journal of Vacuum Science & Technology A.* 21(4);1279.

LAMM CG, REZABEK GB (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 38:837-850.

LATIMER KS, RAKICH PM (1989). Clinical Interpretation of Leukocyte Responses. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 19(4); 637-668.

MACINTIRE DK, SMITH-CARR S (1997). Canine Parvovirus: Part II. Clinical signs, Diagnosis and Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 19:291-301.

MANTIONE NL, OTTO CM (2005). Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **227**, 1787–1793.

MCFARLANE H, NGU VA, UDEOZO IOK, OSUNKOYA BO, LUZZATTO L, MOTTRAM FC (1967). Some acute phase proteins in Burkitt lymphoma in Nigerians. *Clinica ChimicaActa*, 17, 325-329.

MOHR AJ, LEISEWITZ AL, JACOBSON LS, STEINER JM, RUAUX C G, WILLIAMS DA (2003). Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **17**, 791–798.

MURATA H, SHIMADA N, YOSHIOKA M (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal* **168**, 28–40.

NAPPERT G, DUNPHY E, RUBEN D, MANN FA (2002). Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enteritis. *Canadian Journal Veterinary Researches* **66**, 15–18.

NIKUNEN S, HÄRTEL H, ORRO T, NEUVONEN E, TANSKANEN R, KIVELÄ SL, SANKARI S, AHO P, PYÖRÄLÄ S, SALONIEMI H, SOVERI T (2007). Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 30(3):143-151.

OTABE K, SUGIMOTO T, JINBO T ET AL (1998). Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Vet Res Commun.* 22:77-85.

OTTO CM, DROBATZ KJ, SOTER C (1997). Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvovirus enteritis. *J Vet Intern Med.* 11:65-70.

OTTO CM, RIESER TM, BROOK MB, ET AL (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc.* 217:1500-1504.

OTTO CM, DROBATZ KJ, SOTER C (1997). Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **11**, 65–70.

ÖCAL N, ÜNSÜREN H (2009). Parvoviral Hemorajik Gastroenteritisli Köpeklerin Sağaltımında Total Parenteral Beslemenin Etkisi. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 15(2):237-244.

PARRISH CR, O'CONNELL PH, EVERMANN JF, CARMICHAEL LE (1985). Natural variation of canine parvovirus. *Science* 230(4729); 1046-1048.

PARRISH HM, WEIL TP (1958). Patient accidents occurring in hospitals; epidemiologic study of 614 accidents. *N Y State J Med.* 15;58(6); 838-846.

PATHAN MM, LATİF A, DAS H, VAİDYA MM (2012). Acute phase protein - a useful marker of inflammation. *Wayamba Journal of Animal Science* 578:112-115.

PAZARÇEVİREN B (2008). İshalli buzağılarda akut faz proteinleri düzeylerinin belirlenmesi ve klinik önemi Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Aydın.

PEPYS MB, BALTZ ML (1983). Acute-phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in Immunology*, 34, 141-212.

PEPYS MB, HIRSCHFİELD GM (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111:1805-1812.

PETERSEN HH, NIELSEN JP, HEEGAARD PM (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 35(2):163-187.

POLLOCK RV (1982). Experimental canine parvovirus infection in dogs. *The Cornell Veterinarian* 72(2):103-119.

POLLOCK RVH, CARMICHAEL LE (1983). Canine viral enteritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 13:551-566.

POLLOCK RVH, COYNE MJ (1993). Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small AnimPract.* 23:555-568.

PRİTTİE J (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14, 167-176.

SABEL KG, HANSON LA (1974). The clinical usefulness of C-reactive protein (CRP) determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. *Acta Paediatrica Scandinavica* 63, 381-388.

SALMANOĞLU B, ARALAN G, KURTDEDE E, ÇİFTÇİ İ (2017). Evaluation of some systemic inflammatory parameters in dogs with gingivitis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 23(3);391-394.

SCHULTZ RD, LARSON LJ, LORENTZEN LP (2008). Effects of modified live canine parvovirus vaccine on the SNAP ELISA antigen assay. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 18, 409–431.

SHAKESPEARE AS (1999). The incidence of gastroenteritis diagnosis among sick dogs presented to the Onderstepoort Veterinary Academic Hospital correlated with meteorological data. *J S Afr Vet Assoc*. 70:95-97.

SMITH-CARR S, MACINTIRE DK, SWANGO LJ (1997). Canine Parvovirus. Part I. Pathogenesis and Vaccination. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 19:125-133.

SONL P, YOUNG HC, RYUL HH. (1999) Prognostic factors for survival of dogs infected with canine parvovirus. *Korean Journal of Veterinary Research* 39, 838-845.

STANN SE, DIGIACOMO RF , GIDDENS WE JR , EVERMANN JF (1984). Clinical and pathologic features of parvoviral diarrhea in pound-source dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195(6); 651-655.

STEINEL A, VENTER EH, VAN VUUREN M, ET AL (1998). Antigenic and genetic analysis of canine parvoviruses in Southern Africa. *Onderstepoort J Vet Res*. 65:239-242.

TOTHOVA C, NAGY O, KOVAC G (2014). Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: a review *Veterinarni Medicina*, 59, 2014 (4): 163–180.

TOTHOVA CS, NAGY O, SEIDEL H, PAULIKOVA I, KOVAC G (2011). The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta Veterinaria (Belgrad)* 61:141–150.

TUNA GE (2014) Sağlıklı ve farklı hastalıklı kedilerde serum akut faz protein konsantrasyonlarının araştırılması. Doktora Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

TURK J, FALES W, MİLLER M, PACE L, FİSCHER J, JOHNSON G, KREEGER J, TURNQUİST S, PİTTMAN L, ROTTİNGHAUS A (1992). Enteric clostridium perfringens infection associated with parvoviral enteritis in dogs: 74 cases (1987-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **200**, 991–994.

TURK J, MİLLER M, BROWN T, FALES W, FİSCHER J, GOSSER H, NELSON S, SHAW D, SOLORZANO R (1990). Coliform septicemia and pulmonary disease associated with canine parvoviral enteritis: 88 cases (1987-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **196**, 771–773.

WİLLARD MD (2003). Canine parvoviral enteritis. In: *Small Animal Internal Medicine*. 3rd edn. Eds R. W.Nelson and C. G.Couto. Mosby Comp., Philadelphia, PA. pp 433–435.

YAZGAN H, YAZGAN Z, UZUN L, GÜREL A (2011). C-Reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızının klinik pratikte kullanımı. *Kulak Burun Boğaz ve Baş BoyunCerrahisi Dergisi* 10(4):70-73.

YILMAZ Z, SENTURK S (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of small animal practice*. 48(11); 643-650.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı Adı : ŞİMŞEK Erdal
Doğum yeri : Çorum – Osmancık
Doğum Tarihi : 12-03-1974
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
Telefon : 5323428531
E-mail : erdalsim@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

- Lisans: (1991-1997) Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
- Yüksek Lisans (2013-2018) Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Klinik Bilimleri Bölümü

İŞ DENEYİMİ

- 2000- Serbest Veteriner Hekimlik
- 2017- Klivet Veteriner Hekimler Derneği Ankara Şubesi Başkanı