T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARVOVİRAL ENTERİTLİ KÖPEKLERDE KALP BİYOMARKIRLARI VE PIHTILAŞMA PROFİLLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMA

Cenk ER

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mahmut OK

Konya-2013

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARVOVİRAL ENTERİTLİ KÖPEKLERDE KALP BİYOMARKIRLARI VE PIHTILAŞMA PROFİLLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMA

Cenk ER

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koorinatörlüğü tarafından 11102015 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2013

ÖNSÖZ

1990'ların başlarından itibaren ülkemizde evlerde beslenen pet hayvan sayısında önemli artış olmuştur. Evlerde beslenen hayvanlar bir canlı olarak değil, aileden bir birey olarak görülmüş ve onların hastalıkları da aileden birinin hastalığı gibi değerlendirilmiştir. Hayvan sahipleri kendi ailelerine verdikleri değeri pet hayvanlarına da vererek onların tedavisi için her türlü fedakarlığı göstermektedirler. Pet hayvanlarının çoğu pet satışı yapılan mağazalardan veya diğer hayvan sahiplerinden alınmakta, sahiplenme yaşı için ise sütten kesilme yaşı (köpekler için 6-7 hafta, kediler için 8-12 hafta) ideal görülmektedir. Ancak her zaman bu tarihlere uyulmamakta, bu tarihlerden önce de sahiplendirme yapılmakta ve yavrular, annelerinden erken ayrılmaktadır. Erken sütten kesme neticesinde yavru yeterince kolostrum alamamakta ve sahip olması gereken maternal antikor miktarı normalin çok altında kalmaktadır. Annenin aşılı olmaması veya son aşısının doğumdan uzunca bir zaman önce yapılmış olması da yavrunun yeterince antikora sahip olamamasına neden olmaktadır. Yavrunun dış ortama yeterince adapte olamadan anneden ayrılması ise yavruyu etkileyen en önemli stres faktörüdür. Tüm bu olumsuzluklar bir araya geldiği zaman yavru köpeklerde morbiditesi yüksek olan distemper, parvovirüs, coronavirüs gibi viral hastalıklar sıkça görülmektedir. Bu hastalıklardan özellikle parvovirüs enfeksiyonu, morbiditesinin ve mortalitesinin yüksek olması ve herhangi bir klinik belirti oluşturmadan ani ölümlere yol açması (miyokarditis) nedeniyle Veteriner Hekimliği açısından önem taşımaktadır. Hastalık etkeni olan parvovirüsler dış ortama oldukça dayanıklı olduklarından yavrular arasında hızla yayılmakta ve ani ölümlere neden olmaktadır. Hastalığın akut hemorajik enterit ve miyokarditis olmak üzere iki klinik formu vardır. Miyokarditis formu ise 8 haftalığa kadar olan yavrularda, akut hemorajik enterit formu 12 aylığa kadar olan yavrularda görülür. Hastalığın etiyolojik bir tedavisi olmamakla beraber, semptomatik tedavi ile hastalığın mortalite oranı düşürülebilmektedir. Semptomatik tedavide hiper-immun serumlardan, vitamin-amino asit kombinasyonlarından ve sekunder enfeksiyonlara karşı antibiyotiklerden faydalanılmaktadır.

Sunulan bu çalışmanın birinci amacı köpeklerin parvoviral enteritinde kalp biyomarkırları ve pıhtılaşma profilindeki değişimleri belirlemek, hastalığın tanı ve prognozunda bu parametrelerin önemini ortaya koymaktır. İkinci amacı ise enterit formunda miyokart hasarı olup olmadığını kalp biyomarkırları ile ortaya koymaktır.

Bu çalışmada yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve personeline, çalışma sırasında önemli yardımları olan Arş. Gör. Ramazan Yıldız, Arş. Gör. Uğur Aydoğdu ve Veteriner Hekim Ayşe Dilruba Alat'a, çalışmanın istatistiki değerlendirmesindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Enver Yazar'a, kan analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Ali Türker ve Tekniker Metin Yıldız'a, ölen hayvanların nekropsi ve histopatalojik değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji ABD öğretim üye ve elemenlerına ve tüm destekleri için aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Sunulan bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (**Proje no:**11102015) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
KISALTMALAR viii
1. GİRİŞ 1
1.1. LİTERATÜR BİLGİ 3
1.1.1. Kanin Parvovirüs Enfeksiyonu 3
1.1.2. Etiyoloji 3
1.1.3. Patogenez 6
1.1.4. Semptomlar 8
1.1.5. Nekropsi Bulguları 9
1.1.6. Teşhis 10
Laboratuvar bulguları 11
Hemogram bulguları 11
Kan gazları bulguları 12
Serum biyokimyası bulguları 13
Serolojik ve antijenik bulgular 13
Hemostaz bulguları 14
Kardiyak biyomarkırlar 17
Kreatin kinaz - MB 19
Troponinler 19
Natriüretik peptidler 21
Aygıtsal tanı yöntemleri 22
1.1.7. Tedavi 22
1.1.8. Korunma 26
2. GEREÇ ve YÖNTEM 29
2.1. Gereç 29
2.1.1. Hayvan Materyali 29
2.1.2. Klinik Muayeneler 29
2.1.3. EKG Kaydının Yapılması 30
2.1.4. Dışkı Örneklerinin Alınması ve Antijen Test Uygulaması 30
2.1.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması 30
2.1.6. Tedavi Protokolu 31

2.2.Yöntem 31
2.2.1. Hemogram 31
2.2.2. Kan gazları Ölçümü 32
2.2.3. Koagulasyon Profillerinin Ölçümü 32
2.2.4. Kalp Biyomarkırları 32
2.2.5. İstatistiksel Analiz 32
3. BULGULAR 33
3.1. Klinik Bulgular 33
3.2. Nekropsi Bulguları 33
3.3. Hemogram Bulguları 34
3.4. Kan gazları Bulguları 34
3.5. Serum Na, K, ICa ve Laktat Bulguları 34
3.6. Koagulasyon Profili Bulguları 34
3.7. Kardiyak Biyomarkır Bulguları 35
4. TARTIŞMA 44
4.1. Klinik Bulgular 44
4.2. Hemogram Bulguları 46
4.3. Kan Gazları Bulguları 47
4.4. Pıhtılaşma Profili Bulguları 48
4.5. Kalp Biyomarkırları Bulguları 49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
6. ÖZET 53
7. SUMMARY 55
8. KAYNAKLAR 57
9. EKLER 62
10. ÖZGEÇMİŞ 63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Pozitif Sonuç 30
Şekil 2.2. Negatif Sonuç 30
Şekil 3.1. Depresyon 33
Şekil 3.2. Hemorajik diyare 33
Şekil 3.3. Normal EKG (II. derivasyon) 35
Şekil 3.4. Dört numaralı vakanın EKG'sinde sinüs taşikardi (II. derivasyon) 35

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 3.1 ve 3.2. Sağlıklı ve hasta hayvanların WBC ve RBC sayıları..... 39
Grafik 3.3 ve 3.4. Sağlıklı ve hasta hayvanların MCV ve PCV düzeyleri..... 39
Grafik 3.5 ve 3.6. Sağlıklı ve hasta hayvanların MCHC ve Hb düzeyleri..... 39
Grafik 3.7 ve 3.8. Sağlıklı ve hasta hayvanların pH ve pCO2 düzeyleri 40
Grafik 3.9 ve 3.10. Sağlıklı ve hasta hayvanların pO2 ve HCO3- düzeyleri..... 40
Grafik 3.11 ve 3.12. Sağlıklı ve hasta hayvanların BE ve SO2 düzeyleri 40
Grafik 3.13 ve 3.14. Sağlıklı ve hasta hayvanların Na ve K düzeyleri 41
Grafik 3.15 ve 3.16. Sağlıklı ve hasta hayvanların ICa ve Laktat düzeyleri..... 41
Grafik 3.17 ve 3.18. Sağlıklı ve hasta hayvanların PT ve APTT düzeyleri..... 41
Grafik 3.19 ve 3.20. Sağlıklı ve hasta hayvanların fibrinojen ve AT-III düzeyleri .. 42
Grafik 3.21 ve 3.22. Sağlıklı ve hasta hayvanların D-dimer ve trombosit düzeyleri. 42
Grafik 3.23 ve 3.24. Sağlıklı ve hasta hayvanların CK-MB ve kTnI düzeyleri..... 42
Grafik 3.25 ve 3.26. Sağlıklı ve hasta hayvanların BNP ve vücut sıcaklığı düzeyleri..... 43
Grafik 3.27 ve 3.28. Sağlıklı ve hasta hayvanların nabız ve solunum sayısı değerleri..... 43

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1. Parvoviral enteritli köpeklerin ırk, yaş, iyileşme ve aşılama durumları 36
Çizelge 3.2. Sağlıklı ve hasta hayvanların vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri..... 37
Çizelge 3.3. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin hemogram parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri..... 37
Çizelge 3.4. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerinkan gazları, Na, K, ICa ve Laktat düzeylerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri..... 37
Çizelge 3.5. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin koagulasyon parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri..... 38
Çizelge 3.6. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin kalp biyomarkır parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri..... 38

KISALTMALAR

CPV	Kanin parvo virüsü
CPV-1	Kanin parvo virüsü tip-1
CPV-2	Kanin parvo virüsü tip-2
FPV	Felin panlökopeni virüsü
MVC	Kanin minüt virüsü
ELISA	Enzim linked immunoadsorbent assay
Ig	İmmunglobulin
HA	Hemaglutinasyon
HI	Hemaglutinasyon inhibisyon
EM	Elektron mikroskobu
DİK	Dissemine intravasküler koagulasyon
AT-III	Anti trombin III
PT	Protrombin zamanı
INR	Uluslararası normallik oranı
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
FDP	Fibrin yıkımlanma ürünü
EKG	Elektro kardiyografi
ANP	Atriyal natriüretik peptid
BNP	Brain natriüretik peptid
CNP	C tipi natriüretik peptid
DNP	Dendroaspis natriüretik peptid
VNP	Ventriküler natriüretik peptid
LDH	Laktat dehidrogenaz
CK	Kreatin kinaz
CK-MB	Kreatin kinaz MB izomeri
CK-MM	Kreatin kinaz MM izomeri
CK-BB	Kreatin kinaz BB izomeri
kTnI	Kardiyak troponin I
kTnT	Kardiyak troponin I
ADP	Adenozin di fosfat
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCV	Hematokrit

WBC	Lökosit
RBC	Eritrosit
Hgb	Hemoglobin
MCHC	Eritrosit başına düşen hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Eritrosit hacmi
FFP	Taze dondurulmuş plazma
IFN	İnterferon
rFeIFN-ω	Rekombinant kedi interferonu
NA	Neuroaminidaz
rhG – CSF	Rekombinant human granulocyte colony-situmulating faktör
MC-CPV-2	Modifiye canlı CPV-2 aşısı
MCA	Modifiye canlı aşı
CDV	Kanin distemper virüsü
SN	Serum nötrleştirici
CAV	Kanin adenovirüs
Na	Sodyum
K	Potasyum
BE	Bikarbonat (Baz) açığı
HCO3-	Bikarbonat
Ca	Kalsiyum
ICa	İyonize kalsiyum
SO2c	Oksijen saturasyonu
pO2	Oksijen konsantrasyonu
pCO2	Karbondioksit konsantrasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
TM	Trombomodülin
SN	Saniye

1. GİRİŞ

Kanin parvovirüs enfeksiyonu köpeklerin akut, çok bulaşıcı ve öldürücü bir viral hastalığıdır. Hastalık 1970'li yılların sonundan beri tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Virüs daha çok kanin parvovirüs Tip-2 (CPV-2) olarak bilinmekle birlikte günümüzde enfeksiyona neden olan virüsun keşfedilen farklı virüs suşları da mevcuttur. 1967 yılında bulunan parvovirüs, köpeklerin minüt virüsü (Canin Parvovirus Tip-1) olarak adlandırılmıştır. Bu virüs köpeklerde hafif seyirli gastrointestinal ve solunum problemlerine neden olmaktadır. 1978 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde alışılmadık bir tür salgın görülmüş ve salgından elde edilen izolatlarda parvovirüs genomuna sahip yeni bir virüs olduğu belirlenmiştir. Bu yeni ve daha ölümcül virüs CPV-2 olarak isimlendirilmiştir. Önceki virüse karşı oluşan bağışıklığın yeterli seviyede olmaması nedeniyle, bu virüs hızla yayılmış ve 1980 yılından itibaren dünya çapında salgınlara neden olmaya başlamıştır.

İlk virüsün (CPV-1) aksine, CPV-2 enfeksiyonlarında görülen semptomlar ağırlıklı olarak akut hemorajik gastroenterit ve myokarditis ile ilgili görülen belirtilerdir. Kedilerde aynı semptomlarla seyreden hastalığa sebep olan feline parvovirüsü 20. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Filogenetik araştırmalar CPV-2 virüsünun vahşi karnivorlara bulaşması sonucu gelişmiş (mutasyona uğramış) yeni bir virüs olduğunu ortaya koymuştur. 1979 yılından itibaren virüsün tüm dünyaya hızla yayılmasıyla birlikte orijinal tip-2 virüsünün antijenik yapısında bir takım değişiklikler meydana gelmiştir. CPV-2a ve CPV-2b diye iki yeni suş belirlenmiştir. Günümüzde dünya çapında salgınlara ve ölümlere neden olan CPV-2a ve CPV-2b' nin yanı sıra 2000 yılında yeni ve daha virülent bir suş olan CPV-2c'nin, İtalya, Vietnam, İspanya, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Amerika, Portekiz, Almanya ve İngiltere'de önemli salgınlara yol açtığı belirlenmiştir. Kanin parvovirüs - Tip 2c, diğer suşlara göre çok daha hızlı yayılmakta ve hastaların tamamında ani ölümlere neden olmaktadır.

Kanin Parvovirüs Tip-2 ile enfekte hayvanlarda hastalık iki formda gözlenir. Bunlardan birisi akut enterit diğeri ise myokarditis formudur. Akut enterit formu en sık rastlanılan formdur ve genellikle 12 aylığa kadar olan genç köpekleri etkileyebilmektedir. Başlangıçtaki klinik semptomlar; anoreksi, letarji, yüksek ateş ve depresyon gibi non-spesifik bulgulardır. Daha sonra ise hastalığa özgü kusma ve mukoid-kanlı diyare gözlenebilir. Miyokarditis formu ise enterit formuna oranla daha

az görülebilmektedir. Bu form, fötal hayatta enfekte olan yavrularda veya annesi aşılı olmayan 8 haftalıktan küçük yavrularda gözlenir. Fötal hayatta enfekte olan yavruların tümünde enfeksiyon vardır, bu hastalar klinik semptomlar geliştikten sonra 24 saat içerisinde öle bilirler. Klinik semptomların gelişmesi çok hızlı olur, bu tür hastalarda dispne, ağlama ve öğürme sonrası kalp yetmezliğine bağlı ani ölüm gözlenir. Tedavi edilmeyen vakaların % 90'ı ölümle sonuçlanabilir.

Sunulan bu çalışmanın birinci amacı; köpeklerin parvoviral enteritinde kalp biyomarkırları ve pıhtılaşma profilindeki değişimleri belirlemek, hastalığın tanı ve prognozunda bu parametrelerin önemini ortaya koymaktır. İkinci amacı ise enterit formunda miyokart hasarı olup olmadığını kalp biyomarkırları ile saptamaktır.

1.1. LİTERATÜR BİLGİ

1.1.1. Kanin Parvovirüs Enfeksiyonu

Kanin parvovirüs enfeksiyonu; köpeklerin akut, çok bulaşıcı ve öldürücü bir viral hastalığıdır.Hastalık her yaştaki köpekte görülmekle birlikte özellikle 12 aylıktan küçük köpeklerde şiddetli ve ölümcül enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Hastalığın akut hemorajik enterit ve miyokarditis olmak üzere iki klinik formu vardır. Akut hemorajik enterit formu 12 aylığa kadar olan köpeklerde şiddetli hemorajik enterit, kusma ve depresyon semptomlarıyla kendini gösterebilirken, miyokardit formu daha çok 8 haftalığa kadar olan yavrularda ve fötal hayatta enfekte olan yavrularda görülebilir. Miyokardit formunda hiçbir semptom oluşmaksızın, enfeksiyonu takiben 24 saat içerisinde ani ölümler görülebilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

1.1.2. Etiyoloji

Parvovirüs ismi Latince'deki parvum (küçük) kelimesinden köken alır. Hastalık etkeni olan parvovirüsler, *Parvoviridae* familyasında, zarsız, tek zincirli DNA'ya sahip oldukça küçük (18-26 nm) bir virüstür. DNA'ları 4500–5500 civarında nükleotid içerir (Brown 2010). Bir çok memelide hastalığa sebep olmalarının yanı sıra tür spesifiktirler. Evcil ve vahşi kedilerde hastalık yapan Felin Panlökopeni Virüsü (FPV) ile köpeklerde hastalık yapan Kanin Parvovirüsü (CPV) arasında amino asit dizilimleri açısından % 98 benzerlik vardır. Aradaki fark virüsün tür spesifik olmasını sağlar ve monoklonal antikorlar sayesinde ayırt edilebilir (Elia ve ark 2007). Virüs, çoğalmak için canlı ve hızlı bölünen hücrelere ihtiyaç duyar. Hücrenin çekirdeğinde bulunan DNA zincirinin sonuna bağlanarak hücre çekirdeği içerisinde replike olurlar. Virüs, hızlı çoğalma yeteneğinden dolayı bağırsaktaki kript epitelleri, kemik iliği prekürsör hücreleri, lenfoid hücreler ve kalp kası hücrelerine yüksek oranda affinite gösterebilmektedir. Hücre içerisinde virüsün replike olmasıyla hücre mitoz yeteneğini kaybeder ve hücre ölümü gerçekleşir. Ancak virüs hızlı çoğalma yeteneğine sahip tüm hücrelere eşit oranda affinite göstermezse, hedef organ ve doku için viral tropizm gerekmektedir (Lamm ve Rezabek 2008, Goddard ve Leisewitz 2010).

Parvovirüslerin, 100 yıldan fazla süredir kedilerde enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir (Verge ve Christoforoni 1928). Ancak köpeklerde hastalık yapabilen ilk parvovirüsün keşfi Amerika Birleşik Devletleri' nde 1967 yılında sağlıklı bir köpeğin dışkısından alınan izolatla yapılmıştır (Binn ve ark 1970). Virüs Walter Reed hücre kültüründe çoğaltılmış ve yapılan incelemelerde küçük olması (20–21 nm) ve enfekte hücrelerde virionlara rastlanması sonucu, bu virüsün parvovirüs olabileceği düşünülmüştür. Köpeklerde tespit edilen bu virüs Kanin Minüt Virüsü (MVC) olarak adlandırılmıştır (Bloom ve Kerr 2006). Daha sonra virüsün ismi Kanin CPV-1 olarak değiştirilmiştir. İlk tespit edilen virüs köpeklerde çok şiddetli olmayan gastroenterit ve solunum yolu problemine neden olmuştur. Hastaların çoğu herhangi bir semptom göstermeksizin kendiliğinden iyileşmiş veya asemptomatik olarak yaşamlarına devam etmişlerdir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Köpeklerde yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip parvovirüs enfeksiyonu, ilk kez 1978 yılında bildirilmiştir. Bu yeni ve daha ölümcül virüs CPV-2 olarak adlandırılmıştır (Kelly 1978, Appel ve ark 1979). Bunun yanında katil virüs, enfeksiyöz enterit virüsü, bağırsak nezlesi virüsü, yavru köpeklerin kalp virüsü ve parvo olarak da anılmıştır (Martin ve ark 2002). Önceki virüse karşı oluşan bağışıklığın yeterli seviyede olmaması nedeniyle, bu virüs hızla yayılmış ve 1980'li yıllarda dünya çapında salgınlara neden olmaya başlamıştır (Lamm ve Rezabek 2008). Filogenetik araştırmalar sonucunda, CPV-2'nin minüt virüsün vahşi karnivorlara bulaşması sonucu gelişmiş (mutasyona uğramış) yeni bir virüs olabileceği (Truyen 1999) veya kedilerin panlökopeni virüsünün mutasyona uğraması sonucu gelişmiş bir virüs olabileceği bildirilmiştir (Pollock 1984). Kanin parvovirüs tip-1' in aksine CPV-2 ilk tespit edildiği günden itibaren 30 yıl içerisinde çok hızlı evrim geçirmiştir. Bu hızlı evrim sonrası köpeklerde gelişen virüs kurt, çakal, tilki ve rakun gibi diğer vahşi karnivorlara da bulaşarak onlarda da enfeksiyon oluşturma yeteneği kazanmıştır (Elia ve ark 2007, Lamm ve Rezabek 2008). İlk yıllarda vahşi karnivorlar arasından hızla yayılan virüs çok yüksek mortalite ile seyretmesine rağmen, aşının bulunmasıyla ölümler azalmış ve enfeksiyon aşısız, düzgün aşılanmamış ve barınma şartları uygun olmayan populasyonda sınırlı kalmıştır (Goddard ve Leisewitz 2010).

Virüsün hızlı mutasyonu sonrası 1980'li yılların başında CPV-2'nin yeni bir suşu keşfedildi ve CPV-2a olarak adlandırılmıştır. Virüs bu aşamadan sonra da hızlı bir şekilde mutasyona devam etmiş ve 1984 yılında yeni bir suş olan CPV-2b

belirlenmiştir (Parrish ve ark 1988).Günümüzde CPV-2a ve CPV-2b köpeklerde küresel olarak enfeksiyona neden olan en yaygın türlerdir. Bu türlere ek olarak 2000 yılında İtalya' da CPV-2 nin yeni bir suşu olan CPV-2c tespit edilmiştir. Bu yeni suş ilk olarak İtalya'da (Buonavoglia ve ark 2001), daha sonra sırasıyla Vietnam (Nakamura ve ark 2004), İspanya (Decaro ve ark 2006), Amerika Birleşik Devletleri (Hong ve ark 2007), Güney Amerika (Perez ve ark 2007), Portekiz (Vieira ve ark 2008), Almanya (Decaro ve ark 2007) ve İngiltere' de (Decaro ve ark 2007) önemli salgınlara neden olmuştur. Keşfedilen yeni suşun yüksek derecede virulent olduğu, morbiditesinin çok yüksek olduğu ve ani ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (Martella ve ark 2004).

Akut CPV-2 enteritleri her yaşta, her ırkta ve her cinsiyetteki köpekte görülebilirken, özellikle 6 haftalık ve 6 aylık yaş aralığındaki köpekler enfeksiyona karşı daha duyarlıdır, bu yaş aralığındaki yavrularda hastalık daha şiddetli klinik semptomlara yol açmaktadır. Hastalığı atlatan veya aşılanmış yavrularda oluşan bağışıklık uzun sürelidir. Böylece yavrunun hastalığı atlattıktan veya aşılandıktan sonra tekrar hastalığa yakalanma riski oldukça azdır. Yaşamın ilk birkaç gününde yavrular hastalığa karşı annelerinden aldıkları maternal antikorlar ile korunabilir (annenin aşılı olması durumunda). Bu sayede neonatal enfeksiyonlar seyrek olarak görülür. Maternal antikorların yarılanma ömürleri 10 gündür, bu süreden sonra maternal antikor seviyesi ne kadar yüksekse yavruların hastalığa karşı olan duyarlılığı aynı derecede azdır (Pollock ve Carmichael 1982).

Parvovirüs enfeksiyonuna yakalanma riskinin Rottweiler, Doberman pinscher, Amerikan pitbull terrier, Labrador retriever ve Alman çoban köpeklerinde diğer ırklara oranla daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Irk duyarlılığının sebebi ise bilinmemektedir. Hastalığa duyarlılıkta genetik hassasiyetin yanısıra, yukarıda adı geçen köpek ırklarının pet hayvanı olarak yaygın biçimde beslenmeleri ve bu ırklara yönelik uygun aşı programının yapılmaması hastalığın oluşumunda etkili olabilmektedir (Goddard ve Leisewitz 2010). Yapılan bir çalışmada mevsimsel değişimlerin hastalığın görülme oranını etkilediği, özellikle yaz aylarında kış aylarına oranla daha fazla hastalık görüldüğü ortaya konmuştur (Houston ve ark 1996).

1.1.3. Patogenez

Epidemik olan bölgelerde parvovirüs enfeksiyonunun kaynağı, hastalığı akut olarak geçirmekte olan diğer insan veya hayvanlardır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi hastalığın tüm semptomlarını da gösterebilirler. Akut enfeksiyon geçirmekte olan canlılar virüsü başta dışkıları olmak üzere, idrarları, salyaları ve nazal akıntılarıyla da etrafa saçarlar. Virüsün dışkıyla atıldığı bilinmesine rağmen, bazı asemptomatik hastaların idrar ve salyalarında CPV, FPV ve rodent virüslerine rastlandığı bildirilmiştir (Bloom ve Kerr 2006). CPV-2 nin köpekler arasında hızla yayılmasında en etkili bulaşma yolu fekal oral bulaşmadır. Yapılan deneysel çalışmada virüs inokülasyonunu takiben 3. günden itibaren virüsün dışkıda bulunmaya başladığı belirlenmiştir (Goddard ve Leisewitz 2010). Akut enfeksiyon geçiren hastalar, hastalıktan kurtulduklarında haftalar hatta aylar boyunca virüsü çevreye yaymaya devam ederler. Hastalıktan kurtulan hayvanlar virüs için taşıyıcı görevi görürler ve diğer konaklara yayılmalarını sağlayabilirler. Bu durum CPV ve FPV enfeksiyonlarının çoğunda geçerli olmakla birlikte tamamı için geçerli değildir (Bloom ve Kerr 2006).

Dışkı, salya, idrar ve nazal akıntılarla etrafa yayılan virüs diğer konakçılara direk temas, fekal–oral bulaşma veya solunum yoluyla geçebilir. Parvovirüsler pH değişimleri, sıcaklık, solventler, deterjanlar ve susuz ortamlara karşı dirençlidir, bu sayede toz partikülleri ve kontamine elbiselerle bile etkenler taşınarak enfeksiyon oluşturabilir. Hasta köpeklerle temas etmeyen sağlıklı köpeklerde hastalığın oluştuğu görülmüştür. Bunun en önemli nedeni; köpek sahiplerinin virüse taşıyıcılık yapmalarıdır. Vertikal bulaşma, hem kanin parvovirüs hem de feline panlökopeni enfeksiyonları için önemlidir. Fötal hayatta enfekte olan yavrular doğumdan sonraki bir veya iki gün içerisinde ölebilirler. Enfekte olan anne, virüsün direk temas yoluyla da sağlıklı yavrulara bulaşmasına neden olabilir (Truyen ve Parrish 1992).

Virüs replike olacağı hücreleri, hücre/ doku tropizmi yoluyla bulur. Parvovirüsler için hücre/ doku tropizminde önemli olan 4 nokta vardır. Bunlar;

* Uygun hücre reseptörlerinin varlığı veya yokluğu,

* Hücrenin bölünme safhasında olması, hızlı bölünebilme yeteneğinin olması,

*Viral transkripsiyon ve translasyon için gerekli olan hücre içi ortamın sağlanması,

* Konakçı vücudunda belirli organ ve dokulara geçebilmek için anatomik geçiş yollarının varlığıdır (Truyen 2000).

Virüs canlı vücuduna girdikten sonra lenfoid dokuda ve bağırsak epitellerinde replike olur. Giriş bölgesi ve ilk replikasyonun başladığı dokular, tonsiller de dahil olmak üzere nazal, oral ve farengeal lenfoid dokudur. Enfeksiyonun asıl bulaşma yolu oral yoldur. Virüs vücuda girdikten sonra viremi şekillenir, viremi fazında virüs hematojen yolla sistemli şekilde yayılır. Birinci ve üçüncü günler arasında tonsiller, retrofarengeal lenf yumruları, timus ve mezenterik lenf yumrularında replikasyonuna devam eder. Enfeksiyonun 3. gününe kadar geçen sürede konakçının immun cevabının kuvvetli olması halinde, bağırsak epitellerinin kript hücrelerinde bulunan peyer plakları sayesinde virüs elemine edilebilir. İntestinal kript epitellerinde enfeksiyonun görülmesi viremi safhasından sonradır, yani direk olarak ağız yoluyla yutulan virüs mideye oradan da bağırsaklara geçerek enfeksiyon oluşturmaz (Truyen 2000). Viremi safhasından sonra hematojen yolla dil, ağız mukozası ve özefagustaki epitel hücrelerine; bağırsaktaki kript epitellerine, kemik iliğine, lenf yumrularına ve diğer lenfoid organlara yerleşir. Ölen hayvanlarda yapılan nekropsi sonucu akciğer, dalak, karaciğer, böbrek ve miyokarttan virüs izole edilmiş olması, bu virüsün sistemik bir hastalık oluşturduğu ve kan yoluyla tüm vücuda yayıldığının en önemli göstergesi olabilir (Smith-Carr ve ark 1997).

Lenfoid ve intestinal hücrelerdeki yenilenme hızı hastalık şiddetini etkileyen ana faktörlerden biridir; hücre yenilenme hızı direk olarak virüs replikasyonunun da artmasına ve böylece daha fazla hücrenin ölmesine neden olabilir. Stres faktörleri, intestinal parazitlerin varlığı ve sütten kesilme de bağırsaklarda mukozal hücre aktivitesini artıracağından yavruyu hastalığa duyarlı hale getirebilir (Meunier ve ark 1985). Sütten kesilme esnasında bağırsaklardaki bakteriyel florada ve diette meydana gelen değişiklikler sonucu intestinal kriptlerdeki enterositlerin mitotik indeksi artabilir, böylece hızlı bölünen hücrelere karşı viral tropizm artar ve yavru hastalığa karşı duyarlı hale gelebilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

İntestinal kript epitelleri germinal epitelden köken alır, buradan villilerin uç kısımlarına doğru göç ederek olgunlaşır. Villilerin tepe kısmına ulaştıklarında absorptif kapasitelerini kazanırlar ve besinlerin sindirilmesinde önemli rol oynarlar. Parvovirüsler, intestinal kriptlerdeki germinal epitelyum hücrelerini enfekte ettiğinden epitel yıkımlanmasına ve villöz yapının bozulmasına neden olurlar. Sonuç olarak bağırsaklarda 1–3 gün süren hücre yenilenmesi bozulur ve hastalığa özgü olan

villöz atrofi tablosu ortaya çıkar. Villöz atrofi sonucu bağırsakların emilim yüzeyi ve besinlerin sindirimi için gerekli olan absorbsiyon kapasitesi azalır (Otto ve ark 1997).

Timustaki değişiklikler dramatiktir. Lezyonlar germinal merkezde ve timik kortekste açıkça bellidir, bunun sebebi viral tropizmdir. Buradaki hücreler hızlı çoğalma yeteneğine sahiptir ve mitotik kapasiteleri yüksektir. Diğer lenfoid dokulara oranla timik kortekste lenfositolizisin daha fazla olması bu durumun hastalığın ilerleyen dönemlerinde kan tablosuna lenfopeni olarak yansımasına neden olabilir (Macartney ve ark 1984).

Fötal bulaşma parvovirüs enfeksiyonlarında önemli bir yer tutar. Belirli bir populasyonda parvovirüsün yaygın olması o populasyondaki gebe hayvanların immun cevabının yeterli olabileceğini ama fötal enfeksiyonların görülme oranının da yüksek olabileceğini gösterebilir (Bloom ve Kerr 2006). Kanin parvovirüs enfeksiyonları dışında kalan tüm parvoviral enfeksiyonlarda gebeliğin ilk üçte birlik döneminde oluşan enfeksiyonlar daha ciddi ve ölümcüldür. Gebeliğin son üçte birlik döneminde oluşan enfeksiyonlar ise klinik semptom olarak daha hafif seyir gösterebilmektedir. Ancak bu durum CPV için geçerli değildir. Doğumdan hemen önce veya hemen sonra neonatal hayvanlarda şekillenen CPV enfeksiyonları intersitisyel miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliğine yol açarak ani ölümlere neden olabilirler. Çünkü neonatal hayvanlarda aktif bölünen hücreler kalp kası hücreleridir ve virüs doğrudan kalp kası hücrelerine yerleşir (Bloom ve Kerr 2006). Yapılan bir çalışmada yaygın CPV enfeksiyonu olan bir köpeğin nekropsisi sonucu parvovirüslerin beyine de yerleştiği ve nekrotize vaskulitisle birlikte ensefalomalaziye neden olduğu ortaya konmuştur (Johnson ve Castro 1984).

1.1.4. Semptomlar

Hastalığın iki klinik formu vardır. Bunlar akut hemorajik enterit ve miyokarditis formlarıdır. Kanin parvovirüs tip-2 kökenli miyokarditisler günümüzde ender olarak tanımlanır, çünkü enfeksiyona yakalanan yavrular klinik semptomlar gelişmeden veya klinik semptomlar ortaya çıktıktan kısa bir süre içinde ölürler. Miyokarditis formu aşısız annelerden doğan yavrularda yaygındır ve 8 haftadan daha küçük yavrularda görülür. Eğer doğan yavrulardan birisi enfeksiyona yakalanırsa, bunu tüm kardeşlerine bulaştırır ve bu yavrularda enfeksiyonu takiben 24 saat içerisinde ölümler meyadana gelebilir. Bu durumda oluşan klinik semptomlar dispne,

ağlama ve öğürme şeklinde olabilir. Miyokarditis sonucu kalp kasında multifokal nekroz, kas fibrillerinde yangılı veya yangısız lizis gelişebilir ve kalp kası hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimciklerine rastlanabilir (Truyen 2000, Goddard ve Leisewitz 2010).

Hastalığın en çok görülen klinik formu akut hemorajik enterit formudur ve 12 aylığa kadar olan yavrularda görülür. Enterit formunda, hastalık jejunum ve ileumla sınırlıdır, klinik semptomların şiddeti oluşan epitel hasarıyla doğru orantılıdır. Virüs, replikasyon için aktif bölünebilen hücrelere ihtiyaç duyacağından jejunum ve ileumda bulunan intestinal villilerdeki kript epitellerine yerleşerek burada replike olur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte virüs buradan diğer iç organlara da yayılır (Bloom ve Kerr 2006). Enteritte gelişen klinik semptomlar nonspesifiktir. Hastalıkta anoreksi, depresyon, letarji ve ateş ilk gelişen semptomlardır. Daha sonra hastalığa özgü olan yüksek volümlü kusma ve mukoid kanlı diyare gözlenir. Diyare sonucu gastrointestinal yoldan sıvı ve protein kaybı şekillenir. Buna ilişkin hipovolemik şok gelişir. Enterit formu bulunan hastalarda belirgin abdominal ağrı olur, bunun nedeni akut gastroenterit veya bağırsak spazmıdır (Pollock ve Coyne 1993, Yeşilbağ ve ark 2007, Yılmaz ve Senturk 2007, Goddard ve Leisewitz 2010, Kocatürk ve ark 2010).

Parvoviral enteritte intestinal kanalın hasarı sonucu sekunder bakteriyel enfeksiyon gelişme riski artabilir. Sekunder enfeksiyonlarda en etkin olan koliform bakterilerdir. Koliform septisemisi sonucu gelişen septik şoka bağlı ölüm şekillenebilir (Turk ve ark 1990, Prittie 2004). Hemorajik diyarenin direk olarak viral enfeksiyondan kaynaklanmadığı, bunun bakteriyal endotoksemi ve sitokin üretimine bağlı oluşabileceği bildirilmiştir (Isogai ve ark 1989, Turk ve ark 1992). Yapılan bir çalışmada enfekte yavruların kanlarında endotoksin miktarında ve tümör nekroz faktörünün (TNF) aktivitesinde artış olduğu ve TNF aktivitesindeki artışla mortalite arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (Otto ve ark 1997). Endotoksinler ve sitokinler, sistemik yangısal cevabın ve koagulasyon basamaklarının başlamasında etkili mediatörlerdir (Weiss ve Rashid 1998).

1.1.5. Nekropsi Bulguları

Parvovirüs enfeksiyonlarında makroskobik bulgu çoğunlukla bağırsaklarda gözlenir. Lezyonlar çoğunlukla ileum ve jejunumda bulunurlar. Bu bölgelerde serozal konjesyon veya kanama dikkati çeker (Macintire ve Smith-Carr 1997).

Bağırsak lümeninde kanlı sıvıya da rastlanabilir. Bu sıvının içerisinde dökülmüş epitelyal hücreler ve yangı hücreleri bulunur (Vural ve Alçığır 2011). Mezenterik lenf yumruları büyük ve şişkindir, korteks kısmında kanamalar dikkati çeker. Timusta kortikal nekroz ve atrofi görülebilir (Macintire ve Smith-Carr 1997).

Parvoviral enteritle ilgili mikroskobik bulgular bağırsakların hızlı prolifere olan hücrelerinde, kemik iliğinde ve lenfoid hücrelerde görülür. Bağırsaklardaki erken lezyonlar kript epitellerinin nekrozudur. Kript epitelleri genişlemiş, lümenleri yıkımlanma ürünleri ile dolmuştur ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşmuştur. Hastalık ilerledikçe bağırsaklardaki villiler körelir ve malabsorbsiyon/ maldigesyon şekillenebilir. Çok şiddetli vakalarda villiler tamamen ortadan kaybolabilir. Bu lezyonlar fokal olabileceği gibi bağırsakların segmentlerinde yer yer yaygın olarak da şekillenebilir. Çok şiddetli vakalar da dahil olmak üzere tüm vakalarda bağırsak hücrelerindeki yenilenme görülebilir (Macintire ve Smith-Carr 1997). Lamina propriya ve sub-mukoza katmanları arasında orta derecede proliferasyon görülebilir. Özellikle nekroza bağlı Payer plaklarında hiperplazi belirgin bir bulgudur (Vural ve Alçığır 2011). Bağırsak lenf nodüllerindeki, mezenterik lenf nodüllerinin germinal merkezlerindeki ve timusun korteksindeki lenfoid hücreler tükenmiştir. Akut vakalarda kemik iliğinde miyeloid ve eritroid hipoplazi şekillenebilir. İyileşme sırasında tüm lenfoid, miyeloid ve eritroid hücrelerde hiperplazi görülebilir (Macintire ve Smith-Carr 1997).

Parvovirüs enfeksiyonlarında etkilenen diğer organ kalptir. Kalpteki bulgular CPV-2 için spesifik değildir, çok çeşitli bulgulara rastlanabilir ve bu bulgular genellikle aşısız anneden doğan, 8 haftalıktan küçük yavrularda görülür. Nekropside kalpte büyüme, miyokardda solgunluk, miyofiberlerde azalma ve miyositlerde lizis görülebilir. Neonatal enfeksiyonu atlatan daha yaşlı köpeklerin miyokardiyumunda incelme ve skar dokusu oluşumu vardır (Tabor 2011). Bazı vakalarda sarkolemmada proliferasyon ve kalp kası hücrelerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri bildirilmiştir (Montgomery 1981).

1.1.6. Teşhis

Hastalığın teşhisi anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular (özellikle hemogram bulguları), histopatolojik bulgular, dışkı antijeni ve serolojik testlere göre konur (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001). Kanin parvoviral enteritlerinde

oluşan klinik tablo çok belirgindir ve parvoviral enfeksiyonunu akla getirir. Özellikle aşısız yavrularda akut olarak gelişen kusma, sulu veya hemorajik diyare, devamında ortaya çıkan depresyon, dehidrasyon, ateş, lökopeni ve serum biyokimyasındaki değişiklikler gibi bulguların bir arada görülmesi muhtemel teşhisin CPV olabileceği yönünde bize yardımcı olabilir (Pollock ve Coyne 1993, Goddard ve Leisewitz 2010). Özellikle Doberman Pinscher ve Rottweiler ırkı köpeklerde hastalığa karşı bir ırk predispozisyon olduğu unutulmamalıdır. Bu bulgular kesin tanı için yeterli değildir. Kesin teşhis için bir takım teşhis metotları uygulanmalıdır. Bu teşhis metotları arasında en yaygın kullanılanı hasta köpeklerin dışkısından yapılacak viral antijen tespitidir (Ok ve ark 2000, Prittie 2004). Bunun yanında hastalığa karşı oluşan antikorları belirlemek için hemaglutinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve indirek immunofloresans antikor gibi serolojik testlerden yararlanılmaktadır (Carmichael ve ark 1980, Prittie 2004). Ölen hayvanların histopatolojik bulguları tanıyı güçlendirir (Pollock ve Coyne 1993).

Laboratuvar bulguları

Hemogram bulguları

Hasta hayvanlarda periferal kandaki lökosit miktarı ve morfolojisinde enfeksiyona bağlı olarak hızlı değişimler görülür. Parvoviral enteritli köpeklerin % 85'inde ya hastalığın başlangıcında ya da 72 saat içinde granülositopeni (nötropeni) ve lenfopeni nedeniyle şiddetli lökopeni gelişir. Total lökosit sayısı 500-2000/mm^3 veya azdır (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001, Goddard ve Leisewitz 2010). Bu durum CPV için en yaygın bulgudur. Lökopenin sebebi kandaki nötrofillerin yıkımlanması, kemik iliği, timus, lenf nodülleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlarda çeşitli lökosit tiplerinin oluşumunu sağlayan progenitor hücrelerin yıkımıdır. Şiddetli lökopenisi bulunan köpeklerde görülen yüksek mortalite oranının, sekunder bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığın artması ve bunun sonucunda gelişen septisemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (Goddard ve ark 2008). Yapılan bir çalışmada parvovirüslü köpeklerde sitopeni, özellikle de lökopeni ve lenfopeni geliştiği ve gelişen sitopeninin enfeksiyonun ilk 24 saatinde düzeltilmesinin hastanın yaşamasında ve iyileşmesinde önemli katkı sağladığı, iyileşen yavruların kanındaki lenfosit miktarının enfeksiyon başlangıcından itibaren

24 saat içinde tekrar normal seviyeye yükseldiği görülmüştür (Goddard ve ark 2008). Kemik iliğindeki granülositik, eritroid ve megakaryositik hücrelerin tükenmesi sonucu nekahat döneminde granülositik ve eritroid unsurların hiperplazi geçirdiği belirlenmiştir (Boosinger ve ark 1982). Ancak tüm bu bulgular nonspesifiktir ve endotoksemi sonucunda da oluşabilir. Kandaki prekürsör (öncü) hücrelerde meydana gelen ciddi değişimlere rağmen, kök hücreler yedekte tutulur ve iyileşme döneminde bunlardan yeni hücreler üretilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Parvoviral enteritlerde sıkça gözlenen diğer bir bulgu da anemi ve trombositopenidir. Özellikle şiddetli enfeksiyonların ileri dönemlerinde sıkça karşımıza çıkar. Anemi ve trombositopenin sebebi; muhtemelen virusun eritropoezisi baskılaması ihtimalinin yanında intestinal hemoraji ile kaybedilen kan ve DİK gelişiminin bir sonucu olabilir (Otto ve ark 1997, Brown ve Otto 2008, Goddard ve ark 2008).

Kan gazları bulguları

Parvoviral enteritlerde meydana gelen asit–baz dengesi bozuklukları; kusmanın sıklığına ve diyarenin şiddetine bağlı olarak asidoza veya alkaloza neden olabilir. Vakaların çoğunda diyare sonucu sıvı ve bikarbonat kaybına bağlı metabolik asidozis gelişir (Nappert ve ark 2002). Bağırsaklardan bikarbonat kaybı, hipovolemi ve hücresel hipoksi, H^+'nin renal atılımının azalması ve laktik asidozis metabolik asidozisin oluşumunda etkili olan faktörlerdir (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001). Bununla birlikte hastalığın ilk dönemlerinde kusma ve iştahsızlığa bağlı hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremi gelişebilir. Daha sonraki dönemde diyare sonucu sıvı kaybı ve bikarbonat kaybına bağlı genellikle metabolik asidozis şekillenebilir (Goddard ve Leisewitz 2010). İntestinal ve gastrik sıvıların fazlaca kaybedildiği durumlarda yoğun miktarda potasyum (10 – 20 mEq/L) ve hidroklorik asit (30 ml/kg/gün) içeren mide içeriğinin kaybı ve yüksek miktarda bikarbonat içeren intestinal sıvının kaybının oluşturduğu durumlarda asit-baz dengesini tahmin etmek zordur. Bu tür hastaların değerlendirilmesinde mutlaka kan gazları ölçümü yapılmalı ve bu ölçümün sonucuna göre değerlendirme yapılmalıdır (Brown ve Otto 2008).

Serum biyokimyası bulguları

Enfeksiyona bağlı serum biyokimyasında meydana gelen değişiklikler nonspesifiktir. Serum albumin ve diğer protein düzeylerinde azalma şekillenir. Bu azalmanın sebebi bağırsaklardaki hemoraji ve yapılan rehidrasyon tedavisiyle ilgilidir. Kan proteinleri içinde artış gösteren tek protein α2-glikoproteindir, bunun nedeni ise doku hasarı ve yangı sonucu lökositlerden açığa çıkan endojen mediatörlerin karaciğerden akut faz proteinlerin sentezini uyarmasıdır. Sıvı kaybına bağlı kan üre, kreatin ve fosfor düzeyinde artış şekillenir (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001, Goddard ve Leisewitz 2010).

Serolojik ve antijenik bulgular

Viral antijenlerin teşhisinde kullanılan en yaygın metot Enzim Linked Immunosorbent assay (ELISA) yöntemidir. Bu yöntemle sadece viral partiküllerin değil, antijenlere karşı oluşan antikorların da varlığı serolojik olarak ortaya konabilir. Sahada kullanılmakta olan çok sayıda farklı markaya ait ticari ELISA kitleri mevcuttur. Bu kitlerde plastik, nitroselülöz membranlar, lateks veya altın partikülleri üzerine sabitlenmiş monoklonal antikorlardan faydalanılır ve antijen–antikor reaksiyonlarının varlığına göre teşhis yapılır. ELISA günümüzde diğer teşhis yöntemlerine göre nispeten ucuzdur, hızlıdır ve herhangi bir veteriner kliniğinde uygulanması oldukça kolaydır. Testlerin hassasiyeti, kitlerde kullanılan antikorlara bağlıdır. Her bir gramlık dışkı partikülünden ELISA ve Elektron mikroskobu (EM) ile kontrol edilebilen partikül sayısı eşittir (103 partikül). Bunun yanında ELISA testleri, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve yaklaşık iki hafta sonra kaybolan spesifik IgM' leri de tespit edebilir. İlk kullanımlarda ortaya çıkan yüksek orandaki yanlış pozitif sonuçlar günümüzde minimal seviyeye indirilmiştir (Truyen 2000). Ancak modifiye canlı aşılarla aşılama sonrası 3. günden 10. güne kadar yanlış pozitif sonuçların görülme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı şekilde serumdaki antikorların antijenleri bağlamaları sonucu yanlış negatif sonuçlar da oluşabilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Fekal hemaglutinasyon (HA) – hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testleri, virüsün dışkı ve dokulardaki varlığının belirlenmesinde uygulanan basit ve hızlı bir metottur. Bu yüzden yurt dışındaki bir çok laboratuvar CPV teşhisi için bu testlerden

faydalanmaktadır, ancak hemaglutinasyon testleri, ELISA veya elektron mikroskopa kıyasla daha az hassas olduğu ifade edilmektedir (Truyen 2006). Ancak Ok ve ark (2000) parvoviral enteritli köpeklerde HI ve ELISA metotlarını karşılaştırmışlar, dışkıda ELISA ile antijen tespit edilen köpeklerin tamamında HI testi de serum antikorları yönünden pozitif, sağlıklı köpeklerde ise hem ELISA hem de HI testlerinegatif sonuç elde etmişlerdir. Her iki testin de parvoviral enterit teşhisinde kullanılabilecek faydalı metotlar olabileceğini bildirmişlerdir.

Hemostaz bulguları

Yangı, enfeksiyon veya travmaya bağlı olarak açığa çıkan endotoksinler savunma hücrelerinden sitokinlerin salınmasını, sitokinler de karaciğeri uyararak akut faz protein sentezinin yapılmasını sağlar (Murata ve ark 2004). Endotoksinler ve yangısal sitokinler savunma sistemini harekete geçirirken, aynı zamanda pıhtılaşmayı da uyarırlar (Weiss ve Rashid 1998). Koagulasyonun, intravasküler olarak aktive edilmesiyle, başta kapiller damarlar olmak üzere sistemik bir biçimde fibrin şekillenmesi, koagulasyon faktörleri ve trombositlerin harcanması ve bunlarla birlikte fibrinolizisin de meydana gelmesi ve kanda fibrin yıkımlanma ürünlerinin birikmesi ve kapillerde mikropıhtı oluşumu sonucu dissemine intravasküler koagulasyon (DİK) meydana gelir (Çöl ve Durgun 2007). Oluşan mikropıhtılar sayesinde gelişen hemodinamik ve metabolik düzensizlikle bağlantılı olarak organlara kan desteği sağlanamamakta ve doku işemisi oluşarak multiple organ yetersizliği gelişebilmektedir. Aynı zamanda trombosit ve koagulasyon proteinlerinin tüketimiyle şiddetli kanama komplikasyonları şekillenebilmekte ve yaşam ciddi bir şekilde tehtit edilebilmektedir (Zeerleder ve ark 2005). Endotoksin ile oluşturulan DİK gram (-) sepsisli hastalarda gelişen tipik semptomları sergilemektedir. Sepsiste bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi üzerinde bakterilerin (özellikle gram negatif) membranlarındaki lipopolisakkarit (LPS) yapısında olan endotoksinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (Hayashi ve ark 2006). Kanda LPS humoral ve sellüler etkiler oluşturabilmektedir. Humoral seviyede LPS, komplemant sistemini aktive etmekte ve koagulasyon sisteminin farklı yollarını etkileyebilmektedir. Doku faktörü ve Faktör X (FX)'un aktivasyonu ile antitrombin III'ün (ATIII) tüketimi sonucu fibrin şekillenmesini hızlandırarak ve plazminojen aktivatör inhibitör tip-1'in (PAI–1) plazma seviyesini yükseltmesiyle de fibrin

taşınmasını azaltarak DİK oluşumuna sebep olabilmektedir. Hücresel seviyede ise LPS birçok hücreyi stimüle ederek bazı aktif moleküllerin sekresyonuna yol açabilmektedir. lipopolisakkarit ile etkileşimden sonra B lenfositler poliklonal olarak aktifleşmekte ve immunglobulinleri sekrete etmekte, mast hücreleri ve bazofiller kemotaktik faktör, histamin ve serotonin üretmekte, trombositler ise büyüme ve koagulasyon faktörlerini sekrete etmektedirler. Nötrofiller serbest oksijen radikalleri salarlarken monosit, makrofaj ve endotel hücreleri önemli ölçüde yangısal sitokinler üretmektedirler (Okajima 1999, Levi ve ark 2000, Iba ve ark 2005).

Dissemine intravasküler koagulsyon, hem insanlar hem de hayvanlar için hayatı tehdit eden ciddi bir problemdir. Daha önceleri tüketim koagulopatisi ve defibrinasyon sendromu isimleri ile anılmıştır. Bu karmaşık sendromda damar içerisinde yaygın mikrotrombozlar oluşur, bu oluşumların yol açtıkları dolaşım bozuklukları sonucunda ise multi organ yetmezliği gelişebilir ve hasta ölebilir (Bruchim ve ark 2008, Laforcade ve ark 2008). Dissemine intravasküler koagulasyon bir hastalık değildir, bir çok hastalık sonucu gelişen sekunder bir komplikasyondur (Bruchim ve ark 2008). Sağlıklı canlılarda pıhtı oluşumu ve fibrinolizis dengelenmiştir ve sadece ihtiyaç halinde pıhtı oluşumu olur. Bu dengenin bozulduğu DİK durumlarında fazla miktarda pıhtı teşekkül eder. Trombinde engellenemeyen bir üretim ve aktivasyon patlaması gerçekleşir, bunu takiben sistemik fibrin oluşumu, plazmin aktivasyonu, fizyolojik antikoagulasyon mekanizmalarının devre dışı kalması ve fibrin yıkımlanma süresinin uzamasına bağlı kandaki fibrinin atılımı gecikir. Bu aşırı koagulasyon fazı sırasında trombositler ve pıhtılaşma faktörleri hızla tüketilir, sonuçta trombositopeni, trombositopati gelişirken, pıhtılaşma faktörleri de tükenerek inaktive olurlar (Bruchim ve ark 2008). Doku faktörlerinin uyarılması ve proinflamatör mediatörlerin üretilmesi pıhtılaşmayı başlatır. Anti-koagulant mekanizmaların devre dışı kalması sonucu anti-koagulant protein miktarında belirgin bir düşüş olur ve sitokin kaynaklı anti-koagulant geri-mekanizmasının da devreye girmesiyle bu proteinler tükenir (Thijs ve ark 1993).

Dissemine intravasküler koagulasyon; septisemi, parazitik enfeksiyon, yoğun doku hasarı, toksikasyon, intravasküler hemoliz, otoantikor, karaciğer yetmezliği ve neoplazma gibi bozukluklarda gelişebilir (Caldin ve ark 2000, Mischke 2005). Bu yüzden, enfeksiyöz hastalıklarda değerlendirilmesi gereken önemli parametrelerden birisi pıhtılaşma faktörleridir. Pıhtılaşma faktörlerinin uyarılması, temel olarak damar dışına çıkan kanın durdurulması ve damar endotelinin tamir edilmesi prensibine

dayanır. Burada amaç çözülebilir durumda olan proteinleri, çözülemez durumda polimerlere dönüştürmek ve doku hasarını tamir etmektir (Gentry 2004). Prins ve ark (2010) Köpeklerin karaciğer hastalıklarında koagulasyon profilinde önemli oranda anormallik geliştiğini bildirmişlerdir. Köpeklerin parvoviral enteritinde DİK gelişimine ilişkin oluşan hiperkoagulasyon olayının, endotoksinler veya sitokinler tarafından endotelyal hücrelerin prokoagulant etkilerinin uyarılması sonucu oluştuğu ifade edilmektedir (Otto ve ark 2000). Gastro intestinal kanaldan AT-III'ün kaybı, endotoksinler tarafından uyarılan koagulasyon sonrası AT-III'ün hızlı tüketimi ve hiperfibrinojeneminin CPV enteritlerinde gelişen hiperkoagulasyonun sebebi olduğu düşünülmektedir (Otto ve ark 2000). Köpeklerin parvoviral enteritinde gastrointestinal hemoraji ve kemik iliği depresyonuna bağlı olarak pıhtılaşma profilinde önemli değişiklik gözlenebileceği ifade edilmektedir (Goddard ve Leisewitz 2010). Bunun yanında, parvoviral enfeksiyonlar sırasında görülen hemorajik diyarenin nedenlerinden biri de koliform bakterilerin oluşturduğu endotoksemidir. Diğer nedenin ise artan sitokinlerden kaynaklandığı savunulmaktadır (Isogai ve ark 1989). Yapılan bir çalışmada hemorajik enteriti bulunan köpeklerin kanında tümör nekroz faktör (TNF) ve endotoksinlerin seviyesi yüksek bulunmuştur. Kanda TNF düzeyi ne kadar yüksek olur ise mortalite oranının da o düzeyde artabileceği bildirilmiştir (Otto ve ark 1997).

Protrombin zamanı (PT) ekstrinsik (daku faktörü, faktör VII) ve yaygın sistemi (faktör V, X, protrombin, fibrinojen) değerlendirmede kullanılır. Yaygın sistemde klinik problemlere neden olan faktör V, X, protrombin ve fibrinojendir. Ekstrinsik yolda bulunan pıhtılaşma faktörü VII' nin yetersizliği veya inhibisyonu durumunda PT süresinde artış meydana gelir. Bunun yanında PT, yaygın sistemde bulunan pıhtılaşma faktörleri; protrombin, FX ve FV hakkında da bilgi verir (Hood ve Eby 2008, Turgut 2000). Bu faktörlerden protrombin, FVII ve FX aktivasyonları K vitaminine bağlıdır. Bu sebepten PT süresindeki uzamalarda K vitamini desteği düşünülmelidir. Tıpkı APTT'de olduğu gibi PT'de de artan fibrinojen aktivitesine bağlı kısalmalar görülebilmektedir (Harvey 2012).

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) instriksik sistemin (Faktör VII, IX, XI ve XII) ve yaygın sistemin (Faktör V, X, protrombin ve fibrinojen) en duyarlı ve spesifik testidir. APTT faktör VII hariç tüm koagulasyon faktörlerini test eder. Bu yüzden APTT bir veya daha fazla koagulasyon faktörlerinin azalan aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılır. APTT zamanındaki uzama intrinsik

yolda görevli pıhtılaşma faktörlerinden (Faktör VII, IX, XI ve XII, prekallikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) bir ya da daha fazlasının yetmezliğini veya inhibisyonunu gösterir. Bunun yanında yaygın sistemdeki FII, FX ve FV'in aktivasyonundaki yetersizlik veya gecikmelerde de APTT süresi uzar (Turgut 2000, Hood ve Eby 2008, Harvey 2012). Akut faz proteinlerinden birisi olan fibrinojenin arttığı durumlarda APTT süresi kısalır (Harvey 2012). Hem APTT hem de PT zamanındaki uzama pıhtılaşmada yaygın sistemde bulunan faktörlerin (FII, FV, FX) eksikliği veya inhibisyonunu, aynı zamanda kalitatif veya kantitatif fibrinojen defektlerini gösterir (Hood ve Eby 2008).

Anti trombin III koagulasyonun en önemli inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Aktive olmuş FIX, FX, FXI, FXII, kallikrein ve plazmini nötralize eder (Turgut 2000). Plazma AT-III konsantrasyonu hiperkoagulasyon durumlarında azalır. (Turgut 2000, Harvey 2012).

Pıhtılaşma bozukluklarında değerlendirilmesi gereken parametrelereden birisi de D-dimer'dır. D-dimer fibrin pıhtılarına özgü bir yıkım ürünüdür ve fibrin birikimini belirlemede duyarlı ve güvenilir bir belirteçtir. D-dimer oluşumu, üç enzimin aktivasyonu sonucu oluşan bir seri reaksiyon sonucu gelişir (Noyan 2012). D-dimer düzeyi; enfeksiyon, venöz tromboemboli, işemik kardiaopati, travma, yanık, DİK, karaciğer hastalıkarı, böbrek hastalıkları ve akciğer hastalıklarında önemli oranda artış göstermektedir (Levi 2005, Prins ve ark 2010). Özellikle tromboembolilerin takibinde D-dimerden yararlanılmaktadır (Nadir ve ark 2004).

Endotoksinler ve yangısal sitokinler savunma sistemini harekete geçirirken, aynı zamanda pıhtılaşmayı da uyarırlar. Ayrıca kanin parvovirüs enfeksiyonlarında trombositopeni tablosu gözlenir. Trombositopeni, trombosit üretimindeki azalma sonucu veya virüsün ve immunolojik kompenentlerin trombosit veya endotelyum üzerine direk etkileri sonucu ortaya çıkar (Otto ve ark 2000).

Kardiyak biyomarkırlar

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle kalbin, vücudun ihtiyacı olan kanı pompalayamaması durumuna denir (Başoğlu 1992, Câtê 2011). Kedi ve köpeklerde kronik kardiyomiyopatiler, konjestif veya hipertrofik tarzda idiopatik olarak gelişirken (Kittleson ve Kienle 1998), akut kardiyomiyopatiler ise bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyonlar, metabolik

bozukluklar, toksikasyon, vitamin ve element noksanlıklarından kaynaklanmaktadır (Osterziel ve ark 2005).

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde fiziksel muayene, elektrokardiyografi (EKG), radyografi, ekokardiyografi ve kalp biyomarkırlarından yararlanılır. Elektrokardiyografi en sık başvurulan teşhis metodu olmasına rağmen, köpeklerde yapılan postmortem muayene sonrasında akut miyokardiyal infarktüslerin teşhisinde, EKG uygulanan hastaların nekropsi bulguları ile karşılaştırıldığında yöntemin sensitivitesi sadece %30-53 düzeyinde bulunmuştur (McQueen ve ark 1983, Burgener ve ark 2006). Bu sebepten miyokardiyal hasarın belirlenmesinde en güvenilir yöntemin kardiyakenzimler, yangı markırları ve nörohormonların ölçümü olduğu ifade edilmektedir (Apple 1999, Robinson ve Christenson 1999, Saavedra ve ark 2000, Duygu ve ark 2005, Elmalı ve ark 2005, Ok ve ark 2010).

Miyokart hasarlarının belirlenmesinde kullanılan biyomarkırların başında brain natriüretik peptid (BNP), kardiyak troponinler (kTnI, kTnT), kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz izoenzimi olan CK-MB gelmektedir (Apple 1999, Robinson ve Christenson 1999, Saavedra ve ark 2000, Ok ve ark 2010). Teşhis amaçlı kullanılacak biyokimyasal markırlar, hedef dokuda yüksek düzeylerde bulunmalı, diğer organ veya dokularda ise ya hiç bulunmamalı ya da belirli bir seviyenin altında olmalıdır (Robinson ve Christenson 1999). Markırların diğer bir özelliği de, dokudan hasarı takip eden süreçte tamamen uzaklaşması, hasarın boyutuna göre artan oranda bulunması ve teşhis için plazmada yeterli süre kalabilmesidir. Başka bir hastalık varsa bu hastalığı gizlemeyecek şekilde olmalı, hastalık durumu olmadığında plazma seviyesi sıfır olmalıdır (Adams ve ark 1993). Yeni gelişen teknolojiler, markırın bulunabilirliğini kolaylaştırmaktadır. Bir markırın teşhiste sensitif ve spesifik olabilmesi için kanda kolay tespit edilebilmesi gerekir (Robinson ve Christenson 1999).

Doğumdan hemen önce veya hemen sonra neonatal hayvanlarda şekillenen parvoviral enfeksiyonların, intersitisyel miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliğine yol açarak ani ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (Bloom ve Kerr 2006). Kardiyak biyomarkırların klinikteki kullanım amaçlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (Boswood 2009).

* Subklinik vakaların tespiti
* Akut veya kronik sendromların teşhisi
* Hastanın risk grubunun belirlenmesi

* Hastalığın ilerleyişinin veya tedaviye verilen cevabın gözlenmesi

* Uygun tedavinin seçimi

Bu amaçlar doğrultusunda kardiyak biyomarkırlar altı ana sınıfta değerlendirilebilir (Boswood 2009).

* Miyozit hasarı markırları

* Miyozit stres markırları

* Şekillendirme (remodeling) markırları

* Endotelyal disfonksiyon markırları

* Yangı markırları

* Nörohormonal markırlar

Kalp hasarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan biyomarkırlar, CK, CK-MB, troponinler ve natriüretik peptit hormonlarıdır.

Kreatin kinaz - MB

Kalp kas hasarını gösteren en önemli biyomarkır kreatin kinaz MB (CK-MB)'dir (Howanitz ve Howanitz 1991, Schneider ve ark 1995). CK-MB enziminin neredeyse tamamı yalnızca kalp kasında bulunur, çok az bir miktarda ise ince bağırsak, dil, diyafram, prostat ve uterusta mevcuttur (Tsung 1976). CK-MB miyokardiyuma spesifik olmasına rağmen, kalpteki toplam CK aktivitesinin yalnızca %15-30 unu oluşturur (Robinson ve Christenson 1999). CK-MB enzimi akut kardiyak doku hasarında birincil derecede spesifik markırdır ve miyokardiyal infarksiyonların belirlenmesinde "altın standart" olarak kabul edilir (Gillum ve ark 1984). Serum CK-MB düzeyi miyokart hasarını takiben 4 saat içerisinde yükselmeye başlar, 12. saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve 24-72 saat içerisinde tekrar normal seviyeye iner (Smithline ve ark 2003).

Troponinler

Beşeri hekimlikte, miyozit hasarlarında bir çok biyomarkırdan faydalanılsa da veteriner hekimlikte bu amaçla en sık kullanılan kardiyak biyomarkır troponinlerdir. Troponin kompleksi, bir grup proteinden meydana gelmiştir (troponin I, T, C). Kardiyak troponin I (kTnI) yalnızca kalp kasında bulunur. Troponin I ve T intrasellüler proteinlerdir ve sağlıklı bireylerin kanında bulunmazlar veya çok ender

bulunabilirler (Boswood 2009). Troponinler kana I, T ve C kompleksleri (kTnI-T-C üçlü kompleksi ve kTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar (Christenson ve ark 1998). Troponin I üç farklı gen tarafından kodlanır, bu genler çeşitli kas dokularından köken alır. Kardiyak troponin I (kTnI) yalnızca kalbe özgüdür, N-terminalinde 31 amino asit zinciri içerir ve böylece diğer yavaş ve hızlı iskelet kası enzimlerinden ayrılır. Aynı şekilde troponin T de üç farklı gen tarafından kodlanmıştır, bu kodlanma sonucunda hızlı ve yavaş iskelet kası formları ve kardiyak troponin T (kTnT) oluşur. Kardiyak alt ünite ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır, ancak fötal ve hasarlı miyokardiyumda dört farklı kTnT tarif edilmiştir (Townsend ve ark 1995). Kardiyak troponinler, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar. Diğer kardiyak belirteçlerin aksine, troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (Hillis ve Fox 1999). Ancak farklı görüşler de vardır. Birkaç çalışmada, CK-MB' nin tam tersine koroner arter tıkanması olan bir köpekte ve kalp kasında işemik nekroz teşhis edilen bir insanda kTnI ve kTnT oranlarında artış belirlenmemiştir (Voss ve ark 1995, Richiuti ve ark 1998). Troponin I ve troponin T, kalp ve iskelet kasındaki kompleks kasılma işleminde ince filament düzenleyici sistemin iki proteinidir (Apple 1999). Troponin I ve Troponin T sarkomerde aktin ve miyozinin interaksiyonlarını düzenler. Kalp kası hücrelerindeki dejenerasyon sonucu bu enzimlerin dolaşımdaki miktarı artar. Kedi ve köpeklerde kardiyak miyozitlerin dejenerasyonuna yol açan kardiyak ve non-kardiyak hastalıkların seyri sırasında serum kTnI düzeylerinde artış görülür (İçen ve ark 2009). Yalnızca kalp kasına özgü olduğundan kardiyak miyozit hasarında kTnI, CK-MB' ye göre daha spesifiktir. Tıpkı CK-MB gibi miyokard hasarını takiben 4-6 saat içerisinde serumdaki düzeyi yükselmeye başlar, ancak tekrar bazal seviyeye inmesi 7-10 günü bulur (Smithline ve ark 2003). Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından başlangıçta troponini negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir (Hamm ve ark 2002). İnsanlarda kTnI düzeyinin tespiti için kullanılan kitler kedi ve köpekler için de kullanılabilir (İçen ve ark 2009). Ancak henüz yeni bulunan ve her iki biyomarkırdan daha güvenilir ve hassas olduğu tahmin edilen bir diğer biyomarkır ise natriüretik peptidlerdir.

Natriüretik peptidler

Kalp kası markırlarından natriüretik peptidler son yıllarda oldukça büyük bir ilgi kazanmıştır. Natriüretik peptidler; natriürezisi, idrar üretimini ve böbrek kan akımını artırırken, sistemik damar direncini ve kalpte dolum basıncını azaltarak diyastolik fonksiyonu etkilemektedir. Natriüretik peptidlerin bulunduğu doku ve organa göre 4 ayrı formu vardır. Atriyal natriüretik peptid (ANP) kalp atriyumu ve ventriküllerinden salgılanır, brain natriüretik peptid (BNP) kalp ventriküllerinden özellikle de sol ventrikülden salınır (İçen ve ark 2009). C tipi natriüretik peptid (CNP) daha çok lokal hormon olarak görev yapar, sentral sinir sistemi ve damar endotelinde bulunur. Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) insan plazması ve kalp atriyumundan son yıllarda izole edilmiştir, fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. Balıklardan izole edilen ventriküler natriüretik peptid (VNP) ise bir başka natriüretik çeşididir (İçen ve ark 2009). Her biri prohormon olarak sentezlenir. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan ana kardiyak hormonlardır. ANP'nin büyük kısmı atriyal miyozitlerde sentezlenir, sağ atriyumda sola göre daha fazladır. Hem atriyum hem ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir (özellikle sol ventrikül). Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlığı ve özgüllüğü daha fazladır (Duygu ve ark 2005, İçen ve ark 2009). Veteriner Hekimlik alanında son yıllarda en çok tartışılmaya başlanan BNP ilk kez 1980'li yıllarda domuz beyninden izole edilmiştir. Ancak sonraki dönemlerde BNP'nin daha çok ventriküllere özgü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, BNP ventriküler hasarları belirlemede kullanılan kalp biyomarkırıdır (Dickstein 1997, Maisel ve ark 2002). B tipi natriüretik peptid natriürezisi artırır, üre üretimini artırır, glomerular filtrasyon hızını dolayısıyla renal kan akımını artırır, diyastolik fonksiyonu yükseltir, sistemik vasküler direnci azaltır, kalp dolum basıncını azaltır ve anjiotensin – aldosteron sisteminin aktivasyonunu engelleme özelliğine sahip bir hormondur. Bu horman çoğunlukla kalp yetmezliğinin tanısı ve sağaltımının takibi amacıyla kullanılmaktadır (İçen ve ark 2009). Atriyal natriüretik peptid ise depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi küçük çaplı bir uyaranla bile kan dolaşımına salınır (Duygu ve ark 2005). Natriüretik peptidler prohormon olarak salgılanır ve dolaşıma verildikten sonra metabolize olarak etkin hale gelirler. Uzun süre kanda bulunurlar, asemptomatik kalp hastalıklarında semptomlar ortaya çıkmadan hastalık hakkında bilgi verebilirler. Solunum ve kalp yetmezliği

semptomlarının solunum sistemine mi yoksa kalp yetmezliğine mi ait olduğunun belirlenmesi açısından önemlidirler. Hastaların prognozu ve sağaltıma cevabın değerlendirilmesi hakkında bilgi verebilirler (Boswod 2009).

Aygıtsal tanı yöntemleri

Kalp hastalıklarının tanısında kullanılan aygıtsal tanı yöntemleri elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve radyografidir (Câtê ve ark 2011).

EKG, kalp kasının elektriksel faaliyetinin kaydedilmesini sağlar ve kalpteki ritmik bozuklukları ortaya koyar (Yılmaz 2000). Derivasyon I ve II' nin yazdırılması amacıyla bipolar yazdırma yöntemi olan Eindhoven metodu kullanılır (Noyan 2004). Kalp yetmezliği tanısı EKG'ye bakılarak konulmaz, ancak kalp yetmezliğine yol açabilen ritm bozuklukları ve kalp damar hastalıkları hakkında bilgiler verir (Câtê ve ark 2011).

1.1.7. Tedavi

Parvoviral enteritin tedavisi tamamen semptomatik ve destekleyici tedavi şeklindedir. Semptomatik ve destekleyici tedavi; kaybolan sıvı-eletroliti restore etmek için sıvı-elektrolit, kusmayı önlemek amacıyla antiemetik, sekunder enfeksiyonlara karşı antibiyotik, kayıpları yerine koyabilmek ve destek sağlamak amacıyla aminoasit, vitamin, mineraller ve enfeksiyonun şiddetini azaltmak için hiperimmun serum uygulamasından oluşur (Macintire ve Carr 1997, Turgut ve Ok 2001, Yılmaz ve Sentürk 2007). Doğru ve iyi bir tedavinin hastalığın iyileşmesine önemli katkı sağlayacağı unutulmamalıdır (Macintire ve Carr 1997).

Tedavinin öncelikli amacı, kusma ve diyareye bağlı oluşan sıvı–elektrolit bozukluklarının giderilmesi olmalıdır (Truyen 2000). Bu amaçla kristalloid solüsyonlardan, sentetik veya doğal kolloidlerden faydalanılır. Dehidrasyonu gidermek amacıyla yapılan sıvı tedavisi kan volümünün tekrar normal seviyeye dönmesini sağlar, bunun yanında şiddetli enfeksiyonu bulunan yavrularda, hayati önemi olan elektrolit kayıplarının yerine konmasına yardımcı olur (Macintire ve Carr 1997). Sıvı tedavisi bir çok yönden düşünülmelidir ve dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla hasta sürekli fiziksel gözlem altında olmalı ve mümkünse uygun aralıklarla

alınan kan örnekleriyle hasta takip edilmelidir (Brown ve Otto 2008). Sıvının verilme yolu çoğunlukla venözdür, ancak venöz yolun mümkün olmadığı ve hastanın acil sıvı desteğine ihtiyaç duyduğu durumlarda intraosseöz (kemik içi) sıvı desteği nadiren de olsa kullanılabilir (Brown ve Otto 2008). İzotonik kristalloid solüsyonlar hafif veya orta şiddetteki dehidrasyon vakalarında subkutanöz (deri altı) veya intraperitoneal (periton içi) olarak da uygulanabilir. Ancak dolaşımın bozulduğu veya engellendiği durumlarda, periferal vazokonstruksiyon nedeniyle yeterince emilim olmayacağından ve bu durum lökopenisi bulunan hastalarda enfeksiyon riskini artıracağından endike değildir (Brown ve Otto 2008). Sıvı tedavisinde diğer kritik nokta damar içi kateterizasyon işlemidir. Kateterizasyon işleminde mutlaka çok titiz davranılmalı, asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmalıdır. Çünkü bu tür vakalarda yavrular immun supresiftir, bu yüzden bakteriyel kontaminasyona bağlı flebitis ve apsedasyon gibi komplikasyonlar sıkça gelişebilir, hatta bu komplikasyonlar poliartritis ve diskospondilitise kadar gidebilir. Bu nedenlerden ötürü, tüm intravenöz kataterler damar içine yerleştirildikten en geç 72 saat sonra yenisiyle değiştirilmelidir (Goddard ve Leisewitz 2010). Tedavinin başlangıcında seçilecek sıvı izotonik, dengeli solüsyonlardan birisi olmalıdır. Verilecek sıvı miktarı hastanın durumuna bağlı olarak değişir, kaybedilen sıvının 1-6 saat içerisinde tekrar yerine konması gerekir. Kaybedilen sıvı yerine konduktan sonra sıvının verilme hızı ve miktarı günlük ihtiyacı karşılayacak şekilde ayarlanır. Parvoviral enteritli yavrularda iştahsızlık, kusma ve diyareye bağlı hipokalemi ve hipoglisemi gelişme eğilimi vardır. Hipokalemi sonucu iskelet profund kaslarında güçsüzlük, gastrointestinal ileus, poliüri ve kardiyak aritmiler şekillenir (Macintire ve Carr 1997). Serum potasyum, glikoz seviyeleri, hematokrit (PCV) düzeyi ve total protein miktarları günde en az bir kez gözlenmelidir. Hastanın ihtiyacına göre damar içi verilecek sıvı içerisinde potasyum klorit eklenmelidir. Klinisyen tarafından verilecek olan potasyumun miktarı ayarlanmalı ve 0,5 mEq/ kg/saati geçmemelidir. Çünkü bu dozun üzerindeki potasyum transferleri olumsuz kardiyak yan etkilere neden olabilir. Hipoglisemik vakalarda da ihtiyaç duyulan glikoz miktarı yerine konmalıdır (Brown ve Otto 2008).

Uygulanan tedavide bir diğer amaç da kusmanın önlenmesidir. Parvoviral enteritli köpeklerde kusmanın sebebi; intestinal kript epitellerindeki yıkım, anormal intestinal motilite, kusma merkezini ve buradaki (trigger zone) kemo-reseptörleri uyaran aynı zamanda lokal irritasyona neden olan endotoksin kökenli sitokin aktivasyonudur. Kalıcı ve uzun süreli kusmalar ciddi sıvı ve elektrolit kayıplarına

neden olurken, hastanın doğal yollarla beslenmesini ve oral yolla kullanılacak ilaçların emilimini de engeller. Parvoviral enteritlerinde en çok kullanılan antiemetik ilaçlar metoklopramid, prochlorperazin ve ondansetrondur (Goddard ve Leisewitz 2010). Metoklopramid dopaminerjik antagonisttir, trigger zonedaki kemoreseptörleri bloke ederek etki gösterir. Alt özefagiyal sfinkterin kasılmasını ve bağırsakların proksimal motilitesini artırarak gıdaların hızlı şekilde bağırsak içinde arkaya doğru geçişini sağlar. İnvaginasyon veya bağırsak vaziyet değişikliği riski bulunan hastalarda metoklopramid dikkatli kullanılmalıdır (Goddard ve Leisewitz 2010). Kanin parvovirüs vakalarında kullanılan diğer anti emetik olan prochlorperazin phenotiazin türevi bir nöroleptiktir, kusma merkezindeki kemoreseptörlerin stimülasyonunu önleyerek kusmayı durdurur, seratonin antagonistlerinden ondansetron 5-HT3 reseptör antagonistidir, hem merkezi hem periferal etki gösterir. Daha çok kemoterapi sonucu oluşan kusmaların önlenmesinde kullanıldığı gibi CPV vakalarında da anti emetik olarak kullanılır (Yazar 2012). Kullanılan anti emetiklere rağmen kusma tamamen kontrol altına alınamaz, üstelik anti emetiklerin hipotansiyon ve depresyon gibi yan etkileri vardır ve hastaların hospitalizasyon süresini uzatır. Ancak risk fayda analizi yapıldığında anti emetiklerin kullanılması kusmanın kontrolü açısından önemlidir ve CPV enteritlerde kesinlikle endikedir (Goddard ve Leisewitz 2010).

İntestinal bariyerin yıkımlanması ve lökopeni sonucu oluşabilecek sekunder enfeksiyonlara karşı kullanılacak olan antibiyotikler intravenöz kullanılabilmeli ve geniş spektrumlu olmalıdır. Sürekli kusma, değişen bağırsak motilitesi ve bağırsak florasındaki bozulmaya bağlı olarak oral yolla kullanılan ilaçların emilimi azalacağından tedaviye damar içi ilaç uygulamalarıyla başlanması en doğrusudur (Prittie 2004). Bu amaçla klavulanik asitle güçlendirilmiş aminopenisilin ve aminoglikozit kombinasyonu sıklıkla tercih edilmektedir. Bu kombinasyonun günde bir kez uygulanması, rehidrasyon tedavisinden sonra da uygulamaya kas içi veya deri altı yolla en fazla 5 gün devam edilmesi sekunder enfeksiyonlara karşı etkili koruma sağlar (Mischke ve ark 2001). Bağırsak kökenli gram negatif ve anaerobik bakterilere karşı etkili koruma sağlayacak diğer bir kombinasyon ise günde üç kez damar içi 22 mg/kg ampisilin, günde bir kez damar içi 6 mg/kg gentamisin veya 5 mg/kg enroflaksasin kombinasyonudur (Prittie 2004). Seftazidim'in günlük 25 mg/kg dozda damar içi kullanılmasının da sekunder enfeksiyonları önlemeye yardımcı olduğu bildirilmiştir (Öcal ve Ünsüren 2009). Sefazolin' in 20 mg/kg dozunda damar

içi günde üç kez uygulanması veya Trimetoprim sülfadiazin'in 30 mg/kg dozundan günde iki kez deri altı yolla uygulanması çok şiddetli olmayan vakalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Macintire ve carr 1997). Kusmanın kontrol altına alınmasından sonra 5 gün süreyle, 25 mg/kg dozunda metronidazolün oral kullanımı faydalı olmaktadır (Yılmaz ve Şentürk 2007). Antibiyotik tedavisinde dikkat edilecek nokta, antibiyotik kullanımı sonrası bakteriyel yıkımlanmanın artışına bağlı endotoksin salınımında artma ve buna bağlı sistemik yangısal cevabın artmasıdır (Mischke ve ark 2001, Prittie 2004).

Diğer semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulandıktan sonra yavrunun bağışıklık sistemini güçlendirmek amacıyla immunterapiye başlanabilir. İnterferonların (IFN) virüs replikasyonunun yanı sıra diğer bir takım hücresel ve immun faaliyetleri düzenlediği bilinmektedir. Köpekler için ticari IFN preperatları bulunmasa da rekombinant kedi interferonlarının (rFeIFN-ω) köpeklerdeki CPV kaynaklı şiddetli enterit vakalarında kullanımı sonrası mortalite oranını azaltmaya yardımcı olduğu belirlenmiştir (Ishiwata ve ark 1998). Bir çalışmada da antiviral ajanlardan Neuroaminidaz (NA) inhibitörü olan oseltamivirin CPV enteritli köpekler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Parvovirüsler replikasyon için NA ya ihtiyaç duymazlar ve oseltamivir de NA üzerinden etki ettiğinden CPV eneteritisli köpeklerde herhangi bir fayda sağlamadığı belirlenmiştir (Savigny ve Macintire 2010). Diğer bir çalışmada, şiddetli lökopenisi olan CPV enteritli yavrularda insanlar için kullanılmakta olan, rekombinant human granulocyte colony-situmulating factor, (rhG – CSF) serumu denenmiş, ancak herhangi bir faydası olduğu gözlenmemiştir (Mischke ve ark 2001). Hemorajik enterit gelişen vakalarda, intestinal hemorajinin durdurulması amacıyla deri altı K vitamini uygulamaları yapılır (Yazar 2012).

Parvoviral enteritlerde görülen en ciddi komplikasyon da intestinal villilerin yıkımı sonucu gelişen protein kayıplı enteropatidir. Bundan dolayı kolloid seçimi dikkatli yapılmalı ve total protein miktarının 3,5 g/dl nin altına düştüğü durumlarda, protein içermeyen nişastalı veya dextran 70 gibi solüsyonlar tercih edilmemelidir (Prittie 2004). CPV enteritlerinde kan ve kan ürünlerinin kullanımı konusunda farklı görüşler vardır. Hemorajik diyare veya buna eşlik eden intestinal parazitlerin varlığı sonucu oluşan kan kayıplarında ortaya çıkan klinik semptomları gidermek için tam kan nakli veya paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinden faydalanılabilir (Mazzeferro ve ark 2002). Hastalığa bağlı şekillenen sistemik yangısal cevabın kontrol altında tutulması ve kandaki serbest viral antijenlerin nötralize edilmesini sağlayan

immunglobulinler ve serum proteaz inhibitörlerini, bunun yanında albumin gibi onkotik kompenentleri de içerdiğinden CPV enterit vakalarının tedavisinde taze dondurulmuş plazma (FFP) kullanılması önerilmektedir (Mazzeferro ve ark 2002). Tüm bu faydalarının yanı sıra bunun aksini elirten görüşler de vardır. Taze dondurulmuş plazmanın ihtiyaç duyulan albumin ihtiyacının karşılanabilmesi için çok fazla miktarda kullanılması gerekir ki bu durumda bile albumin ihtiyacının çok az bir kısmı karşılanabilmektedir. Transfüzyon kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebileceği ve uzun süreli onkotik basıncı yükseltmek için gerekli olan albumini yeterli oranda içermediği düşünüldüğünde FFP yerine, sentetik kolloidlerin kullanılması daha güvenlidir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Tedavinin ilk 24 –72 saat boyunca ağız yoluyla herhangi bir gıda verilmemesi tavsiye edilir. Bu konu uzun zamandır kabul edilmekle birlikte, yapılan bir çalışmada Öcal ve Ünsüren (2009) parvoviral enteritli köpeklerde erken enteral beslemenin hastanın iyileşmesine katkıda bulunduğunu ve iyileşmeyi hızlandırdığını belirlemişlerdir. Erken enteral beslemeye alınan hayvanların, total parenteral beslenen hayvanlara oranla daha erken klinik iyileşme gösterdikleri, belirgin canlı ağırlık artışı sağladıkları ve bakteriyel üremeyi engelleyecek şekilde bağırsak duvarının eski yapısını daha çabuk kazandığı ifade edilmektedir (Mohr ve ark 2003). Gastro intestinal hastalığı atlatan yavruların daha çabuk toparlanmalarını sağlayacak, ticari mamalar verilebilir. Hastalık sonrası diette asıl dikkat edilmesi gereken özellikler, dietin kolay sindirilebilir olması ve küçük miktarlarda verilmesidir (Macintire ve Carr 1997).

1.1.8. Korunma

Parvovirüs enfeksiyonlarından korunmanın en etkili yolu immunizasyondur. Hayvanın serum antikor düzeyi ne kadar yüksek ise immunite o kadar güçlü olur. Köpeklerde maternal antikorlar anneden yavruya plasenta ve kolostrum yoluyla aktarılır. Bu maternal antikorlar yavrunun korunmasında önemli role sahiptir, ancak yavruları immunize ederken bazı hatalara yol açabilir (Waner ve ark 1996). Hemaglutinasyon inhibisyon antikor testlerine göre yavrular CPV'ye karşı antikorların %90'ını kolostrum yoluyla almaktadır (Pollock ve Carmichael 1982). CPV antikorlarının transplasental yolla az miktarda aktarımına rağmen, aşılı annelerden doğan yavrular kolostrum almasalar da enfeksiyona karşı birkaç hafta

korunma sağlayacak miktarda antikora sahiptirler (Waner ve ark 1996). Yavruların alacağı maternal antikor miktarı annedeki kolostrumun antikor titresiyle doğru orantılıdır. Her bir yavruya düşen kolostrum miktarı da aynı batımda doğan yavru sayısıyla ters orantılıdır. Yavrulardaki maternal antikor titresi zamanla azalır. CPV antikorlarının yarı ömrü yaklaşık 10 gündür (9,7 gün). Enfeksiyonu atlatıp iyileşen yavrularda oluşan doğal antikorlar enfeksiyondan sonra 16 aya kadar koruma sağlayabilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Kanin parvovirüs tip-2'nin tespitinden kısa süre sonra inaktif, heterotipik (FPV) aşılar kullanılmış ve kısa süreliğine bağışıklık oluşması sağlanmıştır. Kanin parvovirüs tip-2'ye karşı 1980 yılında yeni bir canlı aşı (MC-CPV-2) üretilerek eski heterotipik inaktif aşının yerine kullanılmaya başlanmıştır. Aşı uygulanan köpeklerde hemaglutinasyon inhibisyon testi sonucunda antikor titresi 1:80' in üzerinde bağışıklık oluştuğu görülmüştür. Yeni MC-CPV-2 aşısıyla aşılanan köpekler normal ortamdan 5 yıl süreyle izole edilmiş ve bu sürenin sonunda yapılan testlerde antikor seviyeleri koruyucu düzeyde bulunmuştur (Apple 1999). İlerleyen dönemlerde virüsün CPV-2a ve CPV-2b olarak mutasyon geçirmesini takiben yeni aşılar üretilmiştir. Yine de daha önce kullanılan MC-CPV-2 aşısı da bu iki yeni suş için de kullanılmaya devam edilmiştir (Carmichael 1999).

Parvovirüs enfeksiyonlarına karşı koruma amacıyla etkili aşılar mevcuttur. Aşılamada gerek inaktif gerekse modifiye canlı aşılar (MCA) duyarlı yavrularda bağışıklık geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Köpeklerde fötal enfeksiyonların kontrolü amacıyla modifiye canlı aşılar, inaktif aşılara oranla daha çok tercih edilir. Modifiye canlı aşılar, tek doz uygulamada bile hayvanlarda hızlı ve uzun süreli, hücresel ve humoral bağışıklık gelişmesini sağlayabilmektedirler. Geçmiş yıllarda inaktif aşıların CDV ve CPV enfeksiyonlarına karşı yeterli korunma sağlayamadığı ortaya konmuştur (Apple 1999). Virüsün hücre kültürlerinde birkaç kez pasajlanmasıyla MCA elde edilir. Canlı viral aşılar enfeksiyona karşı yavruları 3 yıl veya daha fazla süreyle koruyabildiği halde, inaktif aşıların koruma süresi birkaç ay civarındadır (Truyen 2000). Hastalık için 1:80' in üzerinde olan antikor titreleri koruyucu kabul edilmektedir. Bunun yanında maternal antikor titresi 1:40 ve üzerinde olduğu durumlarda yeterli bağışıklık sağlanır, ancak bu dönemde yapılan aşılamada maternal antikorlar viral antijenler ile bağlanacağından maternal antikor titresi ve buna bağlı yavrunun bağışıklığı da azalacak, yavruların aşılı olmalarına

rağmen hastalığa yakalanma riskleri artacaktır. Bu yüzden aşılamada en önemli nokta aşı zamanının uygun seçimidir (Truyen 2000).

Yavrular hastalığa en çok 6 haftalıktan sonraki dönemde yakalanmaktadır. Aşılama için en uygun zaman yavruların seronegatif oldukları dönemdir. Bu kritik dönem 'savunmasız dönem' olarak adlandırılmaktadır. Yeterli antikor titresinin sağlanabilmesi amacıyla uygulanacak ilk aşının monovalan olması önerilir. Maternal antikorların yarılanma ömrü de dikkate alındığında monovalan CPV aşılaması için en uygun dönem 6 haftalık yaştır (Lamm ve Rezabek 2008). İkinci aşılamada monovalan aşı kullanımına gereksinim yoktur, bu sebepten 8 haftalık dönemde uygulanacak ikinci aşı multivalan seçilir. Multivalan aşılar; kanin distemper virus (CDV), kanin parvovirüs (CPV), kanin adenovirüs (CAV) ve leptospira antijenlerinden bir veya daha fazlasını içerir. Parvovirüs enfeksiyonlarına karşı monovalan aşıların oluşturduğu antikor titresi, multivalan aşılara göre çok daha yüksek olduğundan ilk aşılamada monovalan aşılar önerilmektedir. Devam eden aşılamalarda ise multivalan aşılar önerilir. Yavru köpekler için en uygun aşılama programı şöyle önerilmektedir (Câtê 2011).

* 6 haftalık yaşta CPV karşı monovalan aşılama veya CDV ve CPV'ye karşı multivalan aşılama

* 9 haftalık yaşta CPV, CDV, CAV ve Parainfluenza'ya karşı multivalan aşılama

* 12 haftalık yaşta, daha önce uygulanan multivalan aşının tekrarı ve leptospira aşısı

* 15 haftalık yaşta leptospira aşısı ve kuduz aşısı yapılmalıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışma S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma öncesi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'na (SÜVFEK) başvurulmuştur ve 2011/ 010 (Bkz: EK-A) sayılı kararı ile izin alınmıştır.

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini, yaşları 1,5 ile 6 ay, canlı ağırlıkları 5 ile 15 kg arasında değişen 27 parvoviral enteritli (deney grubu) ve 6 sağlıklı melez köpek (kontrol grubu) oluşturdu. Deney grubu 14 kangal, 4 husky, 4 Alman pointer, 4 melez ve 1 adet Dogo Argentino ırk köpekten oluşturulurken, kontrol grubu 2 kangal, 2 husky ve 2 melez köpek ırkından oluşturuldu (Çizelge 3.1). Bu köpeklerin 22 adeti aşısız, 5 köpek aşılıdır. Aşılı köpeklerin 2'sine 1. karma, 3'üne de 1. ve 2. karma aşısı yapılmıştır (Çizelge 3.1).

2.1.2. Klinik Muayeneler

S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kliniğine getirilen hasta köpeklerin ilk önce rutin klinik muayeneleri yapıldı. Klinik olarak (anoreksi, depresyon, durgunluk, kusma ve kanlı ishal) parvoviral enfeksiyondan şüphe edilen köpeklerden rektal sıvap yardımı ile dışkı örnekleri alındı ve örnekler parvovirus antijeni yönünden teste tabi tutuldu. Test sonucu parvovirus antijeni yönünden pozitif olan köpekler çalışmaya dahil edildi. Beden ısısı, kalp ve solunum sayıları belirlendi. Köpeklerin hastalık tarihçesi 1 ile 2 günlük oldukları tespit edildi. Hasta köpeklerden antikoagulantlı (K_3-EDTA, Na-sitratlı ve heparinli) ve antikoagulantsız kan örnekleri alındı. Parvoviral enteritli köpeklerin kalple ilgili problem olup olmadığını belirlemek için EKG muayenesi yapıldı. Sağlıklı köpekler rutin klinik, laboratuvar (hemogram ve kan gazları), EKG ve dışkı parvovirus antijeni yönünden muayene edildi. Yapılan muayene sonucunda sağlıklı olarak değerlendirilen köpekler kontrol

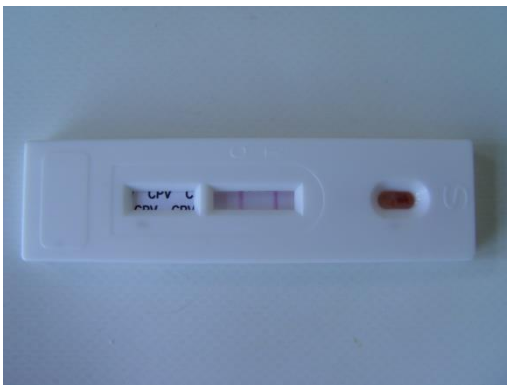
grubunu oluşturdu. Sağlıklı köpeklerden de antikoagulantlı (K_3-EDTA, Na-sitratlı ve heparinli) ve antikoagulantsız kan örnekleri alındı. Hasta hayvanlar tedavi süresince karantina odasında hospitalize edildi ve klinik olarak gözlem altında tutuldu.

2.1.3. EKG Kaydının Yapılması

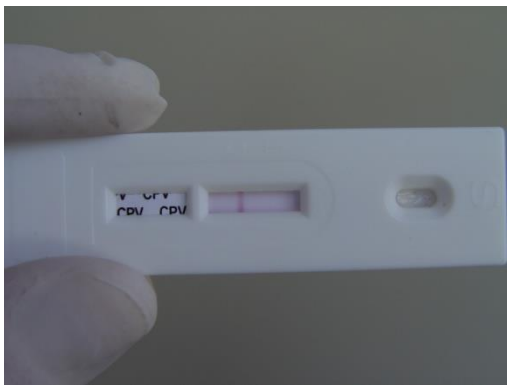
Tüm köpeklerin EKG muayanesi Cardiopet 110 (PETAŞ, 1302, Türkiye) cihazıyla yapıldı. EKG 25/ sn olarak DI ve D-II derivasyonları kaydedildi.

2.1.4. Dışkı Örneklerinin Alınması ve Antijen Test Uygulaması

Parvoviral enfeksiyondan şüphe edilen köpeklerden rektal sıvab yardımıyla dışkı örnekleri alındı ve hızlı parvovirus antijen belirleme testi (CPV Ag testi, rapidy test kits, Vettek Medikal İstanbul/Türkiye, testin spesifitesi ve sensitivitesi % 99'dur) uygulandı. 27 köpek parvovirus antijeni yönünden pozitif bulundu (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pozitif Sonuç



Şekil 2.2. Negatif Sonuç

Sağlıklı köpeklerin dışkısı parvovirus antijeni yönünden muayene edildi ve negatif bulundu (Şekil 2.2).

2.1.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerden antikoagulantlı (Hemocell için K_3-EDTA'lı tüplere, kan gazları için heparinli tüplere, pıhtılaşma profilleri için Na-sitratlı tüplere) ve antikoagulantsız tüplere (kalp biyomarkırları için) bir kez kan

örnekleri alındı. Hemogram ve kan gazları ölçümü derhal yapıldı. Pıhtılaşma profilleri ve kalp biyomarkırların ölçümünde kullanılacak plazma ve serumlar, ölçüm yapılıncaya kadar -80 ˚C derin dondurucuda saklandı.

2.1.6. Tedavi Protokolu

Parvoviral enteritli köpeklere sıvı-eletrolit, antiemetik, antibiyotik, kanama önleyici, probiyotik, vitaminler, aminoasitler ve hiperimmunserum tedavisi uygulandı. Sıvı-elektrolit tedavi, kan gazları sonucuna göre yapıldı. Kan pH'sı 7,34 ve üzerindekilere günlük 40 – 60 ml/ kg dozunda % 0,9 NaCl (İzotonik sodyüm klorür®, İ.E.Ulagay), kan pH'sı 7,33-7,22 arasında olanlara ise aynı dozda Laktatlı ringer (LaktatRinger®, İ.E.Ulagay) serumu uygulandı (Prittie 2004). Antibiyotik olarak sulfadoksin-trimetoprim (Animar®, DİF) 16 mg/ kg dozunda günde bir kez IM, kusmayı önleyici olarak metoklopramid (Metpamid®, Sifar) 0,5 mg/ kg dozunda günde iki kez SC, kanama önleyici olarak K vitamini (Hemadur-K®, Alke) 2 mg/ kg dozunda günde bir kez SC, vitamin olarak askorbik asit 200 mg (İnjacom C®, Ceva), 50 mg tiamin ve 5 mg pridoksin (Nervit®, Vetaş) günde bir kez, 2 mg hidroksikobalamin (Dodeks®, Vetaş) ise 3 günde bir kez total dozda IV, kalsiyum glukonat (Kalsimin®, Vilsan) 1000 mg/ kg dozunda IV, aminoasit destekleri (Metabolase®, Fatro) 4 ml/ kg dozunda günde bir kez IV yolla uygulandı. Probiotik olarak saccoramyces boulardii (Reflor®, Biocodex) günde iki kez oral ve hiperimmun serum olarak karma immunglobulinler (Polyglob®, Bioveta) 2 ml iki günde bir, 2 doz halinde SC yolla uygulandı. Yemeye başlayan köpeklere yüksek enerjili diyet verildi. Ölen köpeklerin otopsileri yapıldı ve histopatolojik yönden incelendi.

2.2.Yöntem

2.2.1. Hemogram

K_3EDTA' lı kan örneğinden hemogram MS4e cihazında (Haematology Analyser. Melet Schlosing Laboratories, CFE 279, France) ölçüldü.

2.2.2. Kan gazları Ölçümü

Heparinli kan örneklerinden kan gazları ve, glikoz, Na^{++}, K^{+}, ICa^{++} ve laktat düzeyleri GEM Premier Plus 3000 kan gaz cihazında (Blood Gas/ Electrolyte Analyser, Model 5700, 74351, Instrumentation Laboratories, USA) ölçüldü.

2.2.3. Koagulasyon Profillerinin Ölçümü

Protrombin zamanı (Kat no: OUHP-49) ve APPT (Kat no:OQGS-29), AT III aktivitesi (Kat no: OWWR-15), fibrinojen düzeyi (Kat no:OWZG-15) ve D-dimer (Kat no: OPBP-03) düzeyleri Sysmex CA 1500 cihazında (Siemens, A-7799, Almanya) koagulometrik yöntemle ölçüldü.

2.2.4. Kalp Biyomarkırları

CK-MB (ADVIA Centaur for human, Kat no: RF420) ve kTnI (ADVIA Centaur for human, Kat no: RF421C) düzeyleri ELİSA yöntemi ile Dimension Xpand Plus cihazında (Siemens, 2004080651, Almanya), BNP (ADVIA Centaur for human, Kat no: 02816634) düzeyi ise ELİSA yöntemi ile Immunassay Systems cihazında (Siemens, TRL 93450905, Almanya) ölçüldü. CK-MB enzim testinin ölçülebilir duyarlılık ve test aralığı 0.18 ng/mL ile 300 ng/mL, kTnI enzim testinin ölçülebilir duyarlılık ve test aralığı 0,006 pg/mL ile 50 ng/mL, BNP'nin ise 1 pg/mL ile 5000 pg/ml'dir.

2.2.5. İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde two sample student testi uygulandı. Testin yapılması için SPSS 19.0 for Windows® paket programı kullanıldı. Testin prosedürü için Akgül (2003)' den yararlanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmanın deney materyalini oluşturan köpeklerde anoreksi (27 vaka), durgunluk (27 vaka), depresyon (27 vaka) (Şekil 3.1), vücut ısısında artış (10 vakada, >39,5 °C), letarji (27 vaka), kusma (23 vaka), diyare (25 vaka) ve hemorajik diyare (21 vakanın) (Şekil 3.2) gözlendi. Ancak 2 gün içerinde bütün köpeklerde kanlı diyare gözlendi. Bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerin ırk, yaş, iyileşme ve aşı durumları çizelge 3.1'de, vücut ısısı, kalp ve solunum sayıları ise Çizelge 3.2'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Depresyon



Şekil 3.2. Hemorajik diyare

İlk gün uygulanan tedaviden sonra hastaların bazılarında kusma sıklıklarında azalma, diyarelerinde azalma, çevreye olan ilgilerinde artma ve belirgin iyileşme gözlendi (8 vakada). Bu hayvanlara üçüncü günden itibaren yüksek enerjili diyetle oral beslenme yapıldı. İyileşemeyen köpeklerin tedavisine 5. güne kadar devam edildi (15 vaka). Uygulanan tedavi sonucu 23 köpek tamamen iyileşti ve taburcu edildi. Dört köpek (Vaka No: 3, 4, 11 ve 16) ise tedaviye cevap vermedi ve öldü. Ölen hayvanların nekropsileri yapıldı ve histopatolojik yönden incelendi.

3.2. Nekropsi Bulguları

Ölen hayvanların bağırsaklarında villöz atrofi, lamina proriyada mononükleer hücre infiltrasyonu ve hafif fibrozis, bağırsak kript epitellerinde dejenerasyon

belirlendi. İleumun payer plakları üzerinde ülserlere ve iliosekal geçişin lamina propriyasında kanama alanlarına rastlandı. Makroskobik muayenede kalbin apeksinde ve epikartta solgun alanlar, histopatolojik muayenede ise myozit nekrozu, intranükleer inklüzyon cisimciği ve fokal non-purulent miyokarditis belirlendi.

3.3. Hemogram Bulguları

Sağlıklı ve hasta hayvanların hemogram parametrelerinin ortalamaları ve bunların istatiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hasta hayvanların sağlıklılara göre lökosit sayısında ($P<0,05$) (Grafik 3.1), MCHC ($P<0,05$) (Grafik 3.5) ve Hb ($P<0,05$) (Grafik 3.6) düzeylerinde istatiksel yönden önemli azalma belirlendi. RBC (Grafik 3.2), MCV (Grafik 3.3) ve Ht (Grafik 3.4) değerlerinde her hangi bir farklılık saptanmadı. 16 köpekte lökopeni (0,7- 5,69 x 10^3/ ml) belirlendi.

3.4. Kan gazları Bulguları

Sağlıklı ve hasta hayvanların kan gazları parametrelerinin ortalamaları ve bunların istatiksel önemlilikleri Çizelge 3.4'de sunulmuştur.Hasta hayvanların sağlıklılara göre HCO_3^- ($P<0,05$) (Grafik 3.10) ve BE ($P<0,05$) (Grafik 3.11), seviyelerinde istatistiksel yönden önemli azalma belirlendi. Diğer parametrelerde herhangi bir farklılık tespit edilmedi (Grafik 7, 8, 9 ve 12). Olguların 8'inde metabolik asidozis (Kan pH'sı: 7.33-7.22, HCO_3: 18.2- 19.6 mmol/ l, BE: -5 ile -8) tablosu gözlemlenirken, 19 vakada metabolik asidozis gözlenmedi.

3.5. Serum Na, K, ICa ve Laktat Bulguları

Hasta hayvanların sağlıklılara göre K^+ ($P<0,001$) (Grafik 14) ve ICa^{++} ($P<0,001$) (Grafik 3.15) düzeylerinde istatistiksel yönden önemli azalma belirlendi. Sodyum (Grafik 3.13) ve laktat (Grafik 3.16) düzeylerinde herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

3.6. Koagulasyon Profili Bulguları

Sağlıklı ve hasta hayvanların koagulasyon parametrelerinin ortalamaları ve bunların istatiksel önemlilikleri Çizelge 3.5'de sunulmuştur. Hasta hayvanların sağlıklılara göre PT (Grafik 3.17) ($p<0,001$) ve APTT ($p<0,001$) (Grafik 3.18) süreleri, fibrinojen ($p<0,001$) (Grafik 3.19) ve D-dimer ($p<0,05$) (Grafik 3.22) düzeylerinde istatistiksel yönden çok önemli ($p<0,001$) artış, AT-III aktivitesinde (Grafik 3.20) ise önemli ($p<0,05$) azalma belirlendi. Trombosit (Grafik 3.22) sayısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık saptanmadı.

3.7. Kardiyak Biyomarkır Bulguları

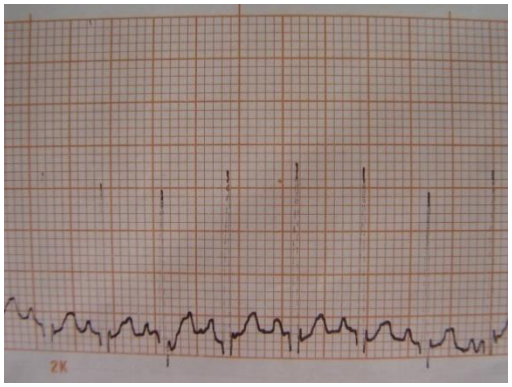
Sağlıklı ve hasta hayvanların kalp biyomarkır parametrelerinin ortalamaları ve bunların istatiksel önemlilikleri Çizelge 3.6'da sunulmuştur. Hasta hayvanların sağlıklılara göre CK–MB ($p<0,05$) (Grafik 3.23) ve BNP ($p<0,001$) (Grafik 3.25) düzeylerinde istatistiksel yönden önemli artış belirlendi. Kardiyak troponin I (Grafik 3.24) düzeyinde istatistiksel yönden herhangi bir farklılık saptanmadı.

3.8. EKG bulguları

EKG değerlendirmesinde 6 sağlıklı ve 23 parvoviral enteritli köpeklerde herhangi bir anormallik gözlenmedi (Şekil 3.3). Ölen 3 köpekte (3, 4 ve 16 nolu vakalar) sinüs taşikardi (Şekil 3.4) gözlendi.



Şekil 3.3. Normal EKG (II. derivasyon)



Şekil 3.4. Dört numaralı vakanın EKG'sinde sinüs taşikardi (II. derivasyon)

Çizelge 3.1. Parvoviral enteritli köpeklerin ırk, yaş, iyileşme ve aşılama durumları

Numara	Irk	Yaş	Sonuç	Aşılama
1	Kangal	20 hafta	İyileşti	Aşısız
2	Kangal	24 hafta	İyileşti	1. ve 2. Karma
3	Kangal	8 hafta	Öldü	Aşısız
4	Kangal	16 hafta	Öldü	Aşısız
5	Kangal	10 hafta	İyileşti	1. ve 2. Karma
6	Kangal	10 hafta	İyileşti	1. karma Aşı
7	Husky	16 hafta	İyileşti	Aşısız
8	Melez	16 hafta	İyileşti	Aşısız
9	Husky	16 hafta	İyileşti	Aşısız
10	Kangal	6 hafta	İyileşti	Aşısız
11	Kangal	6 hafta	Öldü	Aşısız
12	Alman Pointer	10 hafta	İyileşti	1. karma Aşı
13	Melez	24 hafta	İyileşti	Aşısız
14	Melez	24 hafta	İyileşti	Aşısız
15	Kangal	12 hafta	İyileşti	Aşısız
16	Kangal	12 hafta	Öldü	Aşısız
17	Husky	16 hafta	İyileşti	Aşısız
18	Alman Pointer	8 hafta	İyileşti	Aşısız
19	Alman Pointer	8 hafta	İyileşti	Aşısız
20	Alman Pointer	8 hafta	İyileşti	Aşısız
21	Kangal	8 hafta	İyileşti	Aşısız
22	Dogo Argentino	12 hafta	İyileşti	1. ve 2. Karma
23	Kangal	20 hafta	İyileşti	Aşısız
24	Kangal	20 hafta	İyileşti	Aşısız
25	Melez	16 hafta	İyileşti	Aşısız
26	Kangal	20 hafta	İyileşti	Aşısız
27	Husky	10 hafta	İyileşti	Aşısız

Çizelge 3.2. Sağlıklı ve hasta hayvanların vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri

Parametre	**Kontrol grubu (n:6)**	**Deney grubu (n: 27)**	**P değeri**
Vücut sıcaklığı	37,9±0,41	38,7±0,77	***
Nabız sayısı	97,3±3,04	133±46,0	***
Solunum sayısı	19,7±3,67	33,1±11,5	***

*P<0,05 ** P<0,01 *** P<0,001.

Çizelge 3.3. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin hemogram parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri

Parametre	**Kontrol grubu (n:6)**	**Deney grubu (n: 27)**	**P değeri**
WBC ($x10^3/\mu l$)	13,7±1,40	7,94±1,30	**
RBC ($x10^6/\mu l$)	6,07±0,09	6,28±0,22	
MCV (fL)	64,2±1,40	61,5±1,10	
Ht (%)	38,9±1,30	38,7±1,70	
MCHC (g/dl)	32,9±0,87	30,5±0,44	*
Hb (g/dl)	12,8±0,10	11,7±0,40	*

*P<0,05 ** P<0,01 *** P<0,001.

Çizelge 3.4. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerinkan gazları, Na, K, ICa ve Laktat düzeylerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri

Parametre	**Kontrol grubu (n:6)**	**Deney grubu (n: 27)**	**P değeri**
pH	7,38±0,02	7,36±0,01	
pCO2 (mmHg)	41,33±2,26	37,07±1,33	
pO2 (mmHg)	35,5±4,01	36,2±1,72	
HCO3- (mmol/ l)	23,9±0,91	20,8±0,80	*
BE (mmol/ l)	-1,35±0,95	-4,63±0,85	*
SO2c (%)	63,0±7,48	63,0±3,20	

Na (mmol/ l)	145±1,69	141±1,52	
K (mmol/ l)	4,23±0,16	3,21±0,07	***
ICa (7,4) (mmol/l)	1,15±0,03	0,88±0,04	***
Laktat (mmol/l)	2,15±0,49	2,58±0,21	

*P<0,05 ** P<0,01 *** P<0,001.

Çizelge 3.5. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin koagulasyon parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri

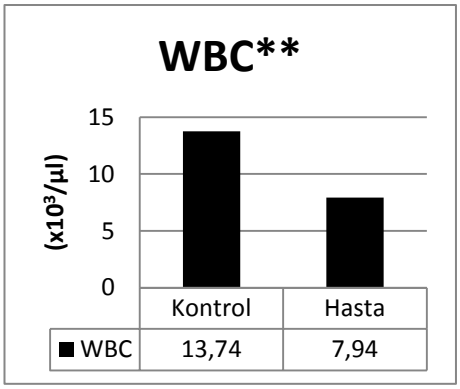
Parametre	**Kontrol grubu (n:6)**	**Deney grubu (n: 27)**	**P değeri**
PT (sn)	7,03±0,14	8,05±0,23	***
APTT (sn)	17,0±1,20	93,3±7,50	***
Fibrinojen (mg/dL)	122±11,0	257±18,0	***
AT III (%)	90,1±5,60	74,6±2,90	*
D-dimer (mg/dL)	0,69±0,15	1,31±0,20	*
Trombosit($x10^3/\mu L$)	214±28,2	270±21,8	

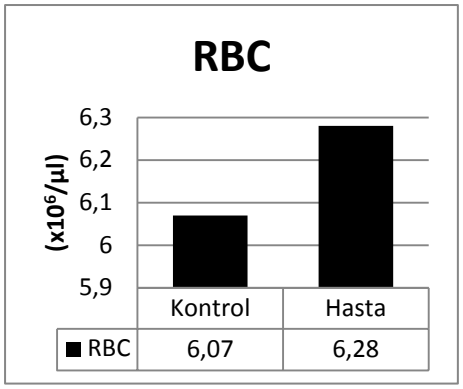
*P<0,05 ** P<0,01 *** P<0,001).

Çizelge 3.6. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin kalp biyomarkır parametrelerinin ortalamaları ve istatiksel önemlilikleri

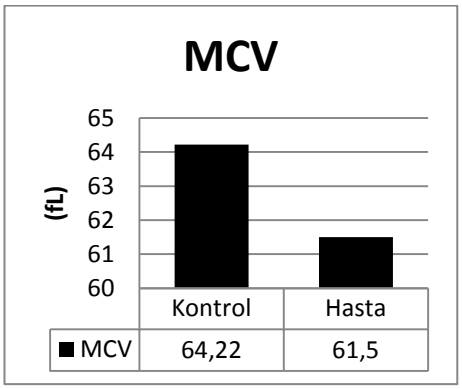
Parametre	**Kontrol grubu (n:6)**	**Deney grubu (n: 27)**	**P değeri**
CK–MB (ng/mL)	2,20±1,00	8,51±1,25	*
kTnI (ng/mL)	0,06±0,02	0,10±0,03	
BNP (pg/ mL)	1,40 ±0,05	30,1±2,68	***

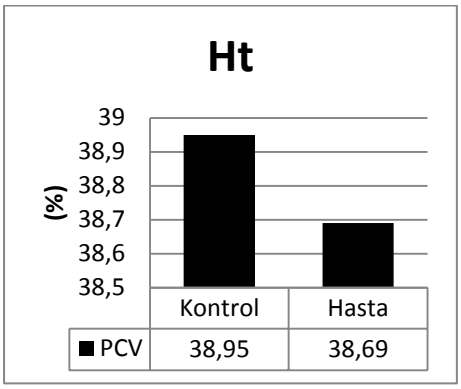
*P<0,05 ** P<0,01 *** P<0,001.



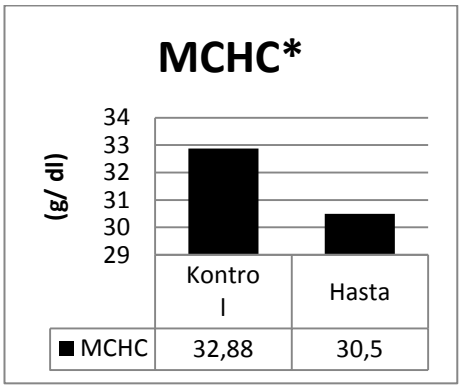


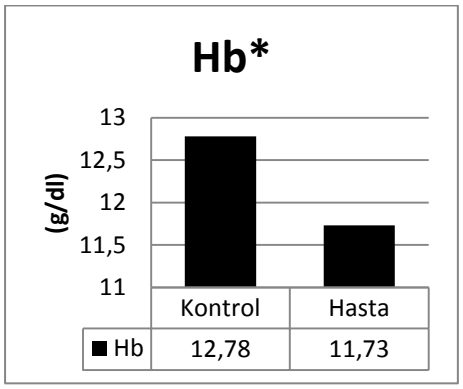
Grafik 3.1 ve 3.2. Sağlıklı ve hasta hayvanların WBC ve RBC sayıları



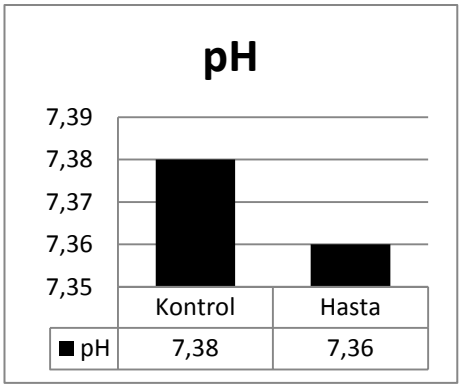


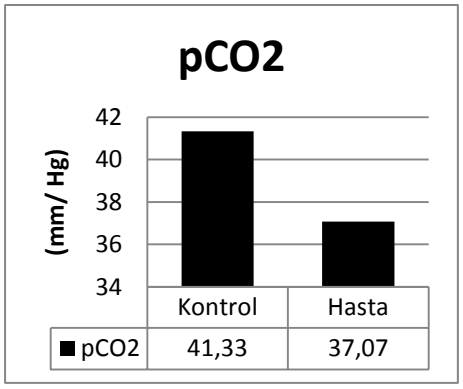
Grafik 3.3 ve 3.4. Sağlıklı ve hasta hayvanların MCV ve PCV düzeyleri



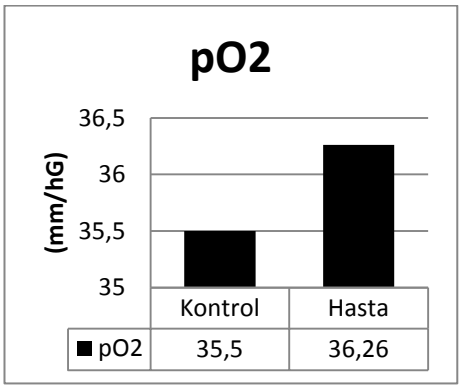


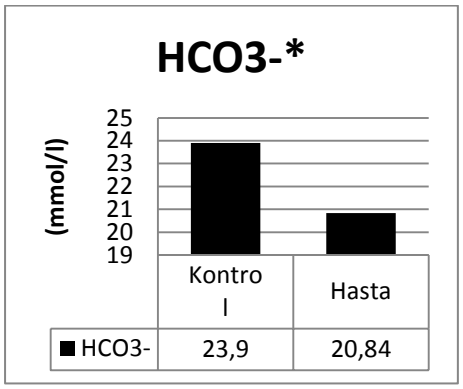
Grafik 3.5 ve 3.6. Sağlıklı ve hasta hayvanların MCHC ve Hb düzeyleri



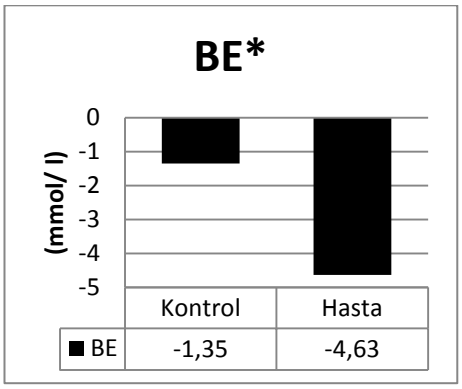


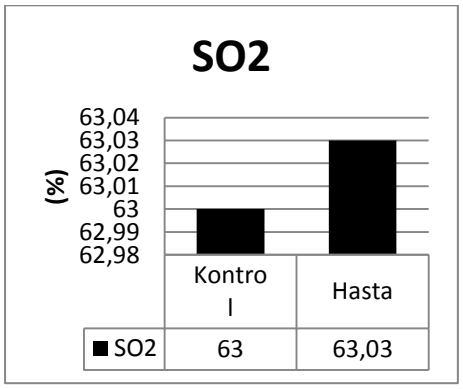
Grafik 3.7 ve 3.8. Sağlıklı ve hasta hayvanların pH ve pCO2 düzeyleri



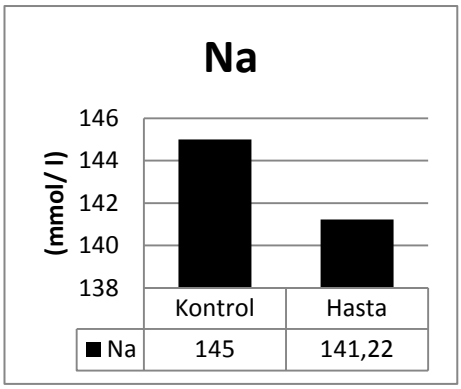


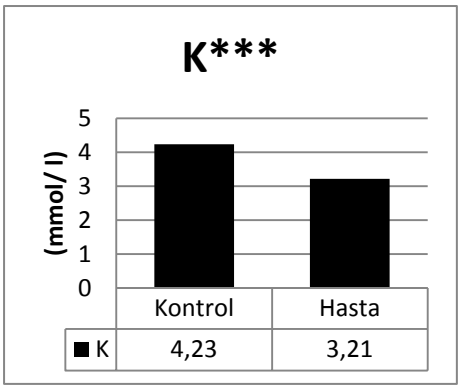
Grafik 3.9 ve 3.10. Sağlıklı ve hasta hayvanların pO2 ve HCO3- düzeyleri



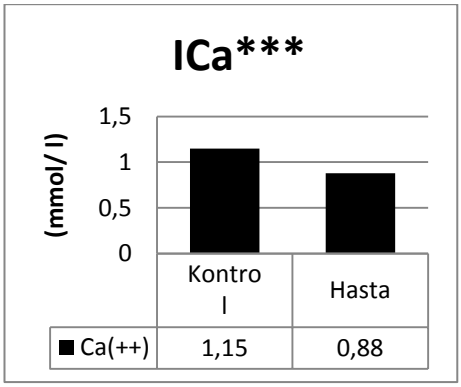


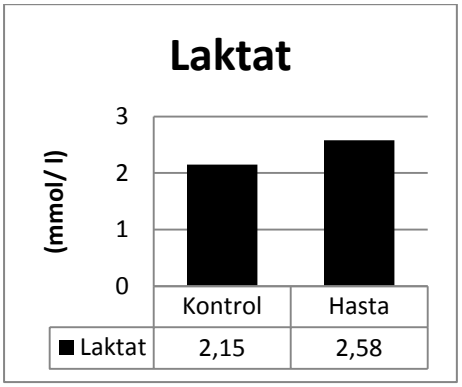
Grafik 3.11 ve 3.12. Sağlıklı ve hasta hayvanların BE ve SO2 düzeyleri



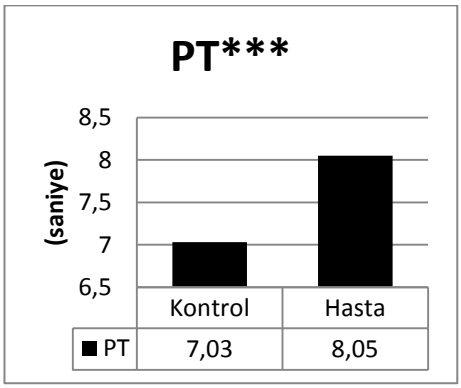


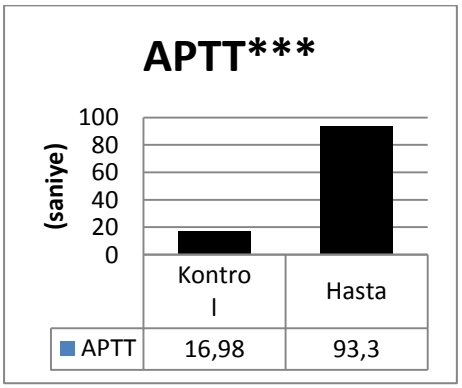
Grafik 3.13 ve 3.14. Sağlıklı ve hasta hayvanların Na ve K düzeyleri



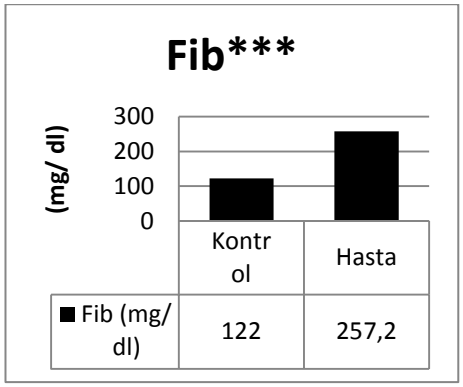


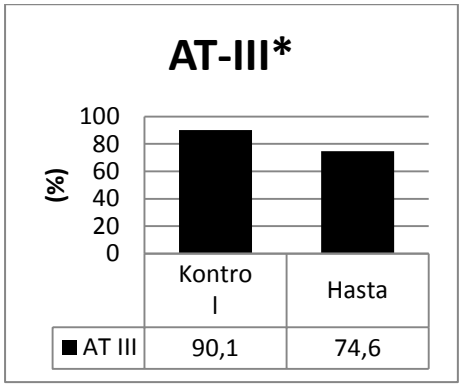
Grafik 3.15 ve 3.16. Sağlıklı ve hasta hayvanların ICa ve Laktat düzeyleri



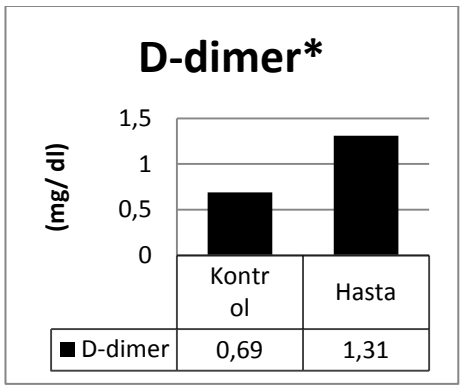


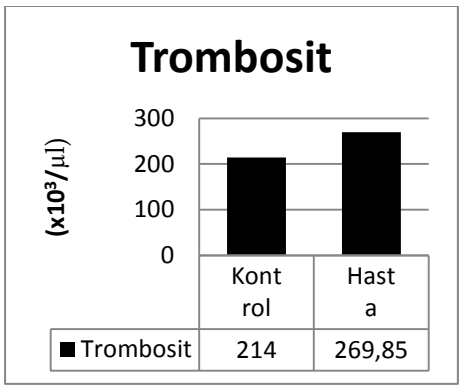
Grafik 3.17 ve 3.18. Sağlıklı ve hasta hayvanların PT ve APTT düzeyleri



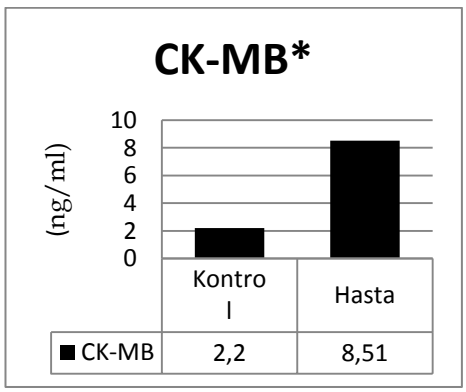


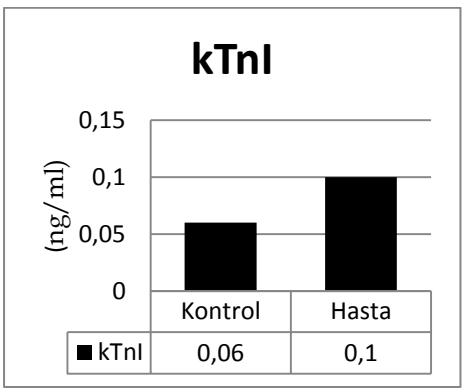
Grafik 3.19 ve 3.20. Sağlıklı ve hasta hayvanların fibrinojen ve AT-III düzeyleri



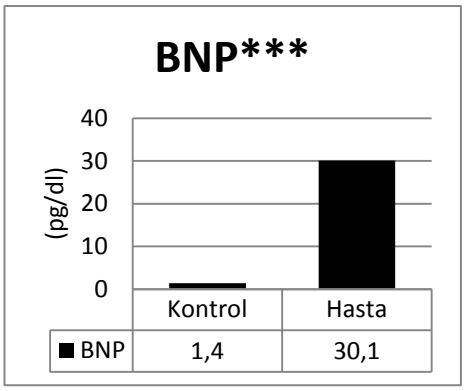


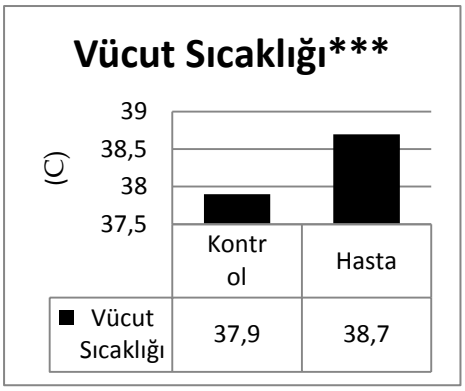
Grafik 3.21 ve 3.22. Sağlıklı ve hasta hayvanların D-dimer ve trombosit düzeyleri



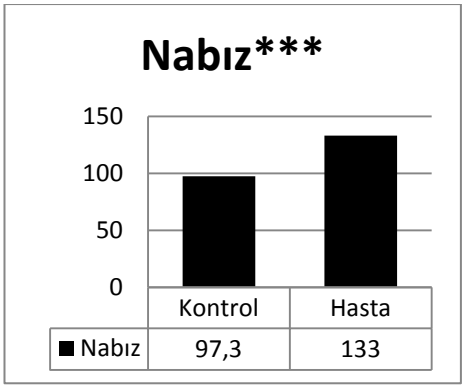


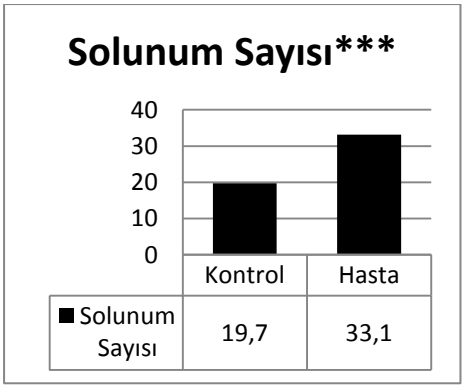
Grafik 3.23 ve 3.24. Sağlıklı ve hasta hayvanların CK-MB ve kTnI düzeyleri





Grafik 3.25 ve 3.26. Sağlıklı ve hasta hayvanların BNP ve vücut sıcaklığı düzeyleri





Grafik 3.27 ve 3.28. Sağlıklı ve hasta hayvanların nabız ve solunum sayısı değerleri

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular

Enfeksiyöz köpek hastalıkları içerisinde, tedavisi zor olan hastalıkların başında parvovirüs enfeksiyonları gelmektedir. Parvovirüs enfeksiyonları 12 aylığa kadar olan genç köpeklerde akut hemorajik enterite neden olurken, 2 aylıktan küçük yavrularda mikokarditise neden olmaktadır (Bloom ve Kerr 2006). Hastalığın akut hemorajik enterit formunda, anoreksi, depresyon, letarji, ateş, solunum ve kalp atım sayısında artış, kusma, kansız veya mukoid kanlı diyare gözlenir. Hastalarda şiddetli kusma ve diyare sonucu sıvı-elektrolit kaybına ilişkin hipovolemi gelişir ve tedavi edilmediğinde ölüm şekillenir (Pollock ve Coyne 1993, Yeşilbağ ve ark 2007, Yılmaz ve Senturk 2007, Goddard ve Leisewitz 2010, Kocatürk ve ark 2010). Yukarıdaki araştırıcılar tarafından gözlemlenen anoreksi, depresyon, letarji, kusma, diyare, ateş (10 vakada >39,5 °C), solunum ve kalp sayısında artış ve kanlı ishal (21 vakada) gibi klinik bulgular bu araştırmada gözlenmiştir. Hastalığın kesin tanısı köpeklerin dışkılarının parvovirus antijeni yönünden pozitif olması ile konmuştur (Şekil 1). Bu olguların tümünde ilk gün anoreksi, depresyon, letarji, solunum ve kalp atım sayısında artış, kusma ve diyare belirlenirken, sadece 10'unda ateş (>39.5 °C), 8'inde ise kanlı diyare belirlenmiştir. Ancak diğer hasta köpeklerde kısa süre içinde (18 ile 24 saat) hastalığa özgü semptom olan pis kokulu kanlı ishal şekillendiği gözlenmiştir. Parvoviral enteritli köpeklerin yaşının 6 aylık ve daha az olması, Bloom ve Kerr (2006)'in belirttiği; hastalığın 12 aylıktan küçük yaştaki köpeklerde daha fazla görüldüğü sonucunu desteklemekle birlikte miyokardit formunun 2 aylıktan küçük köpeklerde görülme vurgusu, bizim bulgumuzla tam olarak örtüşmemiştir. Zira bu çalışmada ölen köpeklerden iki vaka 2 aylık, bir vaka 3 aylık ve bir vakada 4 aylık idi (Çizelge 3.1). Bu köpeklerin histopatolojik bulgularında akut miyokardit belirlenmiş ve kalbe özgü CK-MB ve BNP düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Bu yüzden parvovirusun hemorajik enterit formuyla birlikte miyokardit formunun 2 aylıktan büyük köpeklerde de oluşma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Parvoviral enteritin tedavisinin tamamen semptomatik ve destekleyici tedavi şeklinde olduğu bilinmektedir. Semptomatik ve destekleyici tedavi; kaybolan sıvı-

elektroliti restore etmek için sıvı-elektrolit uygulaması, kusmayı önlemek amacıyla antiemetik uygulaması, sekunder enfeksiyonlara karşı antibiyotik uygulaması, kayıpları yerine koyabilmek ve destek sağlamak amacıyla aminoasit, vitamin ve mineraller verilmesi, enfeksiyonun şiddetini azaltmak için hiperimmun serum uygulamasından oluşur (Macintire ve Smith-Carr 1997, Turgut ve Ok 2001, Yılmaz ve Sentürk 2007). Özellikle yoğun tedavinin hastalığın iyileşmesine önemli katkı sağladığı bilinmektedir (Macintire ve Smith-Carr 1997). Sunulan bu çalışmada yukarıda sözü edilen standart tedavi uygulanmış ve 23 hasta (%75,2) bu tedaviye cevap verirken, 4 hasta (%14.8) tedaviye cevap vermemiş ve ölmüştür (Çizelge 3.1). Tedavinin ilk gününden itibaren hastaların bazılarında (8 vakada) kusma sıklıklarında azalma, hemorajik diyarelerinde azalma, çevreye olan ilgilerinde artma veyaiyileşme gözlenmiştir. Bu hayvanlara üçüncü günden itibaren yüksek enerjili diyetle oral beslenme yapılmış ve hayvanlar taburcu edilmiştir. Onbeş hasta 5 günlük tedavinin ardından iyileşmiş ve taburcu edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen parvoviral enteritlik köpeklerin 22'sinin aşısız, 5'inin aşılı olduğu belirlenmiştir. Dört köpek (Vaka No: 3, 4, 11 ve 16) tedaviye cevap vermemiş ve ölmüştür. Ölen hayvanların nekropsilerinde ileumun payer plakları üzerinde ülserler ve iliosekal geçişin lamina propriyasında kanama alanları, bağırsaklarda villöz atrofi, lamina proriyada mononükleer hücre infiltrasyonu ve hafif fibrozis, bağırsak kript epitellerinde dejenerasyon gibi parvovirusun hemorajik enterit formuna özgü histopatolojik bulguların yanında kalbin apeksinde ve epikartta solgun alanlar, intranükleer inkülizyon cisimciği, miyosit nekrozu ile birlikte fokal non-purulent miyokarditis tespit edilmiştir. Ölen köpeklerde ise hemorajik enterit formu ile birlikte miyokardit formunun geliştiği gözlenmiştir. Bu köpeklerde PT (3, 4, 11 ve 16 nolu vakalar) ve APPT'de (3, 4, 11 ve 16 nolu vakalar) uzama, AT- III (4, 11 ve 16 nolu vakalar) aktivitesinde azalma ve D-dimer (11 ve 16 nolu vakalar) düzeyinde artışın olması bu olgularda DİK geliştiğini göstermektedir. Bununla birlikte ölen köpeklerde (3, 4, 11 ve 16 nolu vakalar) klinik olarak sinüs taşikardi, kalp biyomarkırlarından CK-MB ve BNP enzim düzeylerinde artış ve histopatolojik olarak hafif veya orta derecede akut myokarditis belirlenmiş olması, bu olgularda aynı zamanda kalp yetmezliğinin de şekillendiğini göstermektedir. Başta DİK olmak üzere kalp yetmezliği ölümün muhtemel sebebi olabilir (Pollock ve Coyne 1993, Lamm ve Rezabek 2008, Câtê 2011). Parvoviral enterit olgularına iyi bakım ve yeterli tedavi uygulandığında başarı oranı 64-95 cıvarında olduğu bildirilmiştir

(Kariuki ve ark 1990, Otto ve ark 1997, Mann ve ark 1998, Otto ve ark 2001, Mohr ve ark 2003). Sunulan bu çalışmada tedavi oranı % 75,2 (23 vaka) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 3.1). Tedavi oranımız yukarıda sözü edilen araştırmacıların sonuçları ile örtüşmektedir.

4.2. Hemogram Bulguları

Parvoviral enteritli hastalarda periferal kandaki lökosit miktarı ve morfolojisinde enfeksiyona bağlı olarak hızlı değişimler görülmektedir. Parvoviral enteritli köpeklerin % 85'inde 72 saat içinde granülositopeni (nötropeni) nedeniyle lökopeni geliştiği, daha sonraki periyotta nötropeniye lenfopeninin de eşlik edebileceği, total lökosit sayısının 500-2000/ mm^3 düzeyinde veya daha az olduğu pek çok araştırmacılar (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001, Goddard ve Leisewitz 2010) tarafından bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerde sağlıklılara göre, lökosit sayısında ($P<0,01$), MCHC ($P<0,05$) ve Hb ($P<0,05$) düzeylerinde istatiksel yönden önemli azalma belirlenirken, RBC, MCV ve Ht düzeylerinde her hangi bir farklılık saptanmadı (Çizelge 3.3). Bu çalışmada parvovirus enfeksiyonunun tanısında önemli hemogram bulgusu olarak kabul edilen total lökosit sayısında istatiksel olarak azalma belirlense de bu azalma normal limitler içerisindeydi. Ancak bu vakaların 16'sında lököpeni (<6000 $xm^3/\mu l$), 11'inde ise lökosit sayısı normal sınırlar içerisindeydi. Lökopeni olan parvoviral enteritli köpeklerin 10'unda ateş (>39.5 °C) yüksek bulundu. Diğer vakalarda ateş normal sınırlar (<39°C) içerisindeydi. Parvoviral enteritli köpeklerin bütününde lökopeninin gelişmemesinin sebebi, hastaların 24 ile 48 saat içinde kliniğimize gelmiş olması ile ilgili olabilir. Zira parvoviral enfeksiyonlarda granülositopeniye bağlı lökopeni 72 saat içinde (Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001, Yılmaz ve Şentürk 2007), lenfopeniye bağlı lökopeni ise 4. günden sonra şekillenmektedir (Goddard ve Leisewitz 2010). Parvoviral enfeksiyonlarda şiddetli lökopeni tablosu, virusun lenfoid dokuları etkilmesi ile birlikte timüs korteksinde yoğun lenfositolizis oluştuğu durumlarda şekillenir (Macartney ve ark 1984, Smith-Carr ve ark 1997). Bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerin bazılarında şekillenen lökopeninin nötropeniye ilişkin ortya konmuş olması, hastalığın başlangıç süresinde (24 ile 48 saat içinde) olduğunu gösterebilir. Sonuçlarımız Pollock ve Coyne (1993) ve Yılmaz ve Şentürk (2007)' ün sonuçlarıyla uyum göstermiştir. Ayrıca lökopeni olmayan

olgular kliniğimize 24 saat içinde gelmiştir, tanı klinik bulgu ve dışkıda parvovirus antijeni pozitif olması ile konmuştur. Bununla birlikte Kocatürk ve ark (2010) yaşayan parvoviral enteritli köpeklerde lökosit sayılarının normal sınırlar içerinde olduğunu, ölen köpeklerde ise lökopeni geliştiğini bildirmişlerdir. Öte yandan Savigny ve Macintire (2010) parvoviral enteritli köpeklerde hastalığın başlangıcında lökosit sayısı normal değerlerin alt sınırına yakın olduğunu, 2. ve 3. günden itibaren lökopeni geliştiğini bildirmiştir. Bu çalışmada da lökopeni tablosu 24 saat içinde kliniğimize gelen parvoviral enteritli köpeklerde gözlenmemiş olması, 48 saat içinde kliniğimize gelen olgularda gözlenmiş olması, Savigny ve Macintire (2010)'in sonuçları ile, ölen vakalarda (3, 4, 11 ve 16 nolu vakalar) şiddetli lökopeni (700-2000 /ml) şekillenmiş olması, Kocatürk ve ark (2010)' nın sonuçları ile örtüşmektedir.

4.3. Kan Gazları Bulguları

Parvoviral enteritli köpeklerde kan gazlarındaki değişikliğin non-spesifik olduğu, kusmanın sıklığına ve diyarenin şiddetine bağlı olarak alkaloz veya asidoz gelişebileceği, vakaların çoğunda diyare sonucu bağırsaklardan bikarbonat kaybı, hipovolemiye bağlı hücresel hipoksi, H+'nin renal atılımının azalması ve laktik asidozis sonucu metabolik asidozis geliştiği bildirilmiştir (Heald ve ark 1986, Pollock ve Coyne 1993, Turgut ve Ok 2001, Yılmaz ve Şentürk 2007). Bununla birlikte hastalığın ilk dönemlerinde kusma ve iştahsızlığa bağlı hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremi gelişebileceği de bilinmektedir (Goddard ve Leisewitz 2010). Nappert ve ark (2002) parvoviral enteritli köpeklerde 24 saat sonra hafif metabolik asidozis gelişebileceğini bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada hasta hayvanların sağlıklılara göre HCO_3^- ($P<0,05$), BE ($P<0,05$), K^+ ($P<0,001$) ve ICa^{++} ($P<0,001$) seviyelerinde istatistiksel yönden önemli azalma belirlenmiştir. Diğer parametrelerde herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (Çizelge 3.4). Diğer bir değişle hipobazemi, hipokalemi ve hipokalemi belirlenmiştir. Bu çalışmada istatistiğe yansıyan bir metabolik asidoz tablosu olmamakla birlikte kliniğe ilk geldiği anda kanlı ishal saptanan 8 olguda metabolik asidozis (Kan pH'sı: 7.33-7.22, HCO_3: 18.2- 19.6 mmol/l, BE: -5 ile -8) tablosu gözlenirken, 19 vakada metabolik asidozis görülmemiştir. Metabolik asidozis 24 saatlik hasta ve kanlı ishalli köpeklerde gözlenmiş olması, Nappert ve ark (2002)'ın sonuçları ile uyum göstermiştir. Vakaların çoğunda (19 vakada) metabolik asidozis gelişmemesinin

muhtemel sebebi; bu vakaların hastalığın başlangıç (24 saat) döneminde olması, bu yüzden ciddi sıvı-elektrolit kaybının olmaması veya hafif eletrolit kaybını da vücudun kompenze etmesi ile ilgili olabilir. Diğer yandan bu olgularda K^+ ve ICa^{++} düzeylerindeki azalmanın muhtemel sebebi kusma ve iştahsızlık olabilir. Zira vakaların hepsinde kusma mevcuttur. Bu sonuçlar Goddard ve Leisewitz (2010)'in sonuçları ile örtüşmektedir.

4.4. Pıhtılaşma Profili Bulguları

Dissemine intravaskuler koagulasyon, insan ve hayvanlarda yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyondur, DİK'e bağlı damarlarda mikrotrombozlar gelişir ve buna ilişkin de multiorgan yetmezliği şekillenir (Bruchim ve ark 2008). Viremi, septisemi, parazitik enfeksiyon, yoğun doku hasarı, toksikasyon, intravasküler hemoliz, otoantikor, hepatitis, pankreatitis ve neoplazma gibi bozukluklarda DİK gelişmektedir (Caldin ve ark 2000, Levi 2005, Mischke 2005, Çöl ve Durgun 2007). Pıhtılaşma parametrelerinden PT ve APTT süreleri, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri, AT-III aktivitesi ve trombosit sayısı DİK teşhisinde bakılması gereken temel parametrelerdir (Caldin ve ark 2000). Kesin olarak DİK teşhisi koyabilmek için PT ve APTT'nin uzaması, AT-III aktivitesinin, trombosit sayısının ve fibrinojen miktarının azalması, D-dimer veya fibrin yıkımlanma ürün (FDP) düzeyinin de artması gerekir. DİK olgularında bu parametrelerden en az üç tanesi olması gerekmektedir (Turgut 2000). Feldman ve ark (1981) DİK gelişen köpeklerde PT ve APTT'de uzama, FDP konsantrasyonunda artış, AT-III aktivitesi ve trombosit sayısında da azalma şekillendiğini bildirmişlerdir. Son yıllarda DİK olgularında FDP yerine D-dimer ölçümü kullanılmaktadır ve D-dimer' ın DİK'in tanısında FDP'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu ortaya konmuştur (Caldin ve ark 2000, Stokol ve ark 2000). Bununla birlikte Carr ve ark (1989) yüksek D-dimer konsantarsyonu her zaman DİK'in göstergesi anlamına gelmeyeceğini bildirmişlerdir.Laforcade ve ark (2003) sepsisli köpeklerde PT ve APPT'de uzama, D-dimer ve FDP düzeyinde artış, AT-III aktivitesinde azalma, trombosit sayısında ise her hangi bir değişiklik belirlemediklerini ifade etmişlerdir. Esmon (2003) ve Wada (2004) DİK'li hastalarda çok fazla fibrinojen tüketim yoksa, fibrinojen konsantrasyonu yangıya bağlı artabileceğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerde

sağlıklılara göre PT ($p<0,001$) ve APTT ($p<0,001$) uzama, fibrinojen ($p<0,001$) ve D-dimer ($p<0,05$) düzeylerinde istatistiksel yönden çok önemli artış, AT-III düzeyindeise önemli ($p<0,05$) azalma, trombosit sayısında ise istatistiksel yönden herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Çizelge 3.5). Bu çalışmada PT ve APTT'de uzama, AT-III aktivitesinde azalma ve D-dimer düzeyinde önemli artışın belirlenmiş olması, parvoviral enteritli köpeklerde önemli oranda DİK geliştiğinin göstergesi olabilir. Ancakpek çok araştırıcıların (Caldin ve ark 2000, Turgut 2000, Prins ve ark 2010) belirttiği gibi DİK'de PT ve APTT'de uzama, D-dimer seviyesinde artış ve AT-III aktivitesinde azalma bu çalışmada saptanmış olmakla birlikte fibrinojen konsantrasyonu ve trombosit sayısında azalma bu olgularda gözlenmemiştir. Öte yandan Otto ve ark (2000) parvoviral enteritli köpeklerde PT ve APTT'de uzama, AT-III aktivitesinde azalma, fibrinojen miktarında artış, D-dimer düzeyi ve trombosit sayısında değişiklik olmadığını bildirmiştir. Sunulan çalışmada PT ve APTT'de uzama, AT-III aktivitesinde azalma ve D-dimer düzeyindeki artışın belirlenmiş olması; köpeklerin parvoviral enteritinde DİK'in ilk basamaklarından olan koagulasyon aktivasyonu (PT ve APTT'de uzama, AT III aktivitesinde azalma) ve son basamağı olan fibrinolitik aktivitasyonda (D-dimer düzeyindeki artış) önemli değişimlerin meydana geldiğini göstermektedir. DİK'le ilgili bulgularımız Otto ve ark (2000) ve Laforcade ve ark (2003) sonuçları ile parelellik göstermektedir.

Bazı araştırıcılar (Otto ve ark 2000, Esmon 2003, Wada 2004) DİK'de hastalığın ilk döneminde yangısel aktivasyona bağlı fibrinojen düzeyin artabilceği, daha sonra fibrinolitik yıkıma bağlı azalabileceğini rapor ederken, bazı araştırıcılarda (Caldin ve ark 2000, Prins ve ark 2010) fibrinojen düzeyinde önemli oranda azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada fibrinojen ($p<0,001$) düzeyinde artış belirlenmiştir. DİK gelişimi belirlenenmesine rağmen, bu olgularda fibrinojen düzeyinin artmış olması muhtemelen hastalığın ilk döneminde akut faz yangı proteinlerin önemli oranda artışı ile ilgili olabilir. Fibrinojen sonuçlarımız birçok araştırıcıların (Otto ve ark 2000, Esmon 2003, Wada 2004) ile uyum göstermiştir.

4.5. Kalp Biyomarkırları Bulguları

Parvoviral enfeksiyonların miyokarditis ve akut hemorajik enterit olmak üzere iki klinik formu vardır, doğumdan hemen önce veya neonatal hayvanlarda

şekillenen parvoviral enfeksiyonlar, akut miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliğine yol açarak ani ölümlere neden olmaktadır. Miyokarditis formunda hastaların çoğu herhangi bir klinik belirti göstermeksizin ölmektedir (Bloom ve Kerr 2006). Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde fiziksel muayene, elektrokardiyografi (EKG), radyografi, ekokardiyografi ve kalp biyomarkırlarından yararlanılır. Elektrokardiyografi en sık başvurulan teşhis metodu olmasına rağmen, köpeklerde yapılan postmortem muayene sonrasında akut miyokardiyal teşhisinde, EKG uygulanan hastaların nekropsi bulguları ile karşılaştırıldığında yöntemin sensitivitesi sadece %30-53 düzeyinde bulunmuş olması bu tanı yönteminin çok güvenilir olmadığı göstermektedir (McQueen ve ark 1983, Burgener ve ark 2006). Bu sebepten miyokardiyal hasarın belirlenmesinde çoğunlukla kardiyak enzimler, yangı markırları ve nörohormonlar kullanılmaktadır (Apple 1999, Robinson ve Christenson 1999, Saavedra ve ark 2000, Duygu ve ark 2005, Elmalı ve ark 2005, Güneş ve ark 2008, Ok ve ark 2010). Akut miyokart hasarlarının belirlenmesinde başta CK-MB biyomarkırı olmak üzere kardiyak troponinler (kTnI, kTnT) ve BNP gelmektedir (Apple 1999, Robinson ve Christenson 1999, Savedra ve ark 2000, Welsh ve ark 2002, Ok ve ark 2010). CK-MB enzimi akut kardiyak doku hasarında birincil derecede spesifik ve güvenilir bir biomarkırdır (Gillum ve ark 1984). Smithline ve ark (2003) serum CK-MB düzeyininakut koroner işemiye bağlı miyokart hasarını takiben 4 saat içerisinde yükselmeye başladığını, 12. saatte en yüksek seviyeye ulaştıktan sonra 24-72 saat içerisinde tekrar normal seviyeye indiğini, kTnI düzeyinin ise ilk 10 dakika içinde pik düzeye ulaştığını, 24 saat süresince yüksek kaldığını ve sonraki süreçte azaldığını bildirmişlerdir. Diğer yandan Mair ve ark (1991) troponinlerin miyokard hasarını takiben 4-6 saat içerisinde serumdaki düzeyinin yükselmeye başladığını, ancak tekrar bazal seviyeye inmesinin 7-10 günü bulabileceğini rapor etmişlerdir. Vartner ve Ingwall (1984) kalp kası hasarının oluştuğunda ilk önce serum CK-MB düzeyinin arttığını bildirmiştir. Yılmaz ve Şentürk (2007) parvoviral enteritli köpeklerde CK-MB düzeyinin önemli oranda arttığını belirlemişlerdir. Diğer yandan Burgener ve ark (2006) köpeklerin akut miyokardial hasarlarda 24 ile 48 saat içinde kTnI düzeyinin önemli oranda arttığını, 48 saatten normal seviye indiğini tespit etmişlerdir. B tipi natriüretik peptid ventriküler hasarları belirlemede kullanılan kalp biyomarkırıdır (Nagagawa ve ark 1995, Dickstein 1997, Maisel ve ark 2002). Özellikle BNP konjestif kalp yetmezliği olan hastaların prognozunu ve sağaltıma verilen cevabın değerlendirilmesi hakkında

bilgi verebileceğini bildirilmektedir (Boswood 2009). Macdonald ve ark (2003) konjestif kalp yetmezliği buluna ve kalp hastalıklı köpeklerde BNP düzeyinin önemli oranda arttığını, Donker ve ark (2007) köpeklerde deneysel oluşturdukları atrio ventriküler bloktan BNP düzeyinin birkaç gün içinde yükseldiğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerde sağlıklılara göre CK–MB ($p<0,05$) ve BNP ($p<0,001$) düzeylerinde istatistiksel yönden önemli artış belirlendi. Kardiyak troponin I düzeyinde istatistiksel yönden herhangi bir farklılık saptanmadı (Tablo 6). Parvoviral enteritli köpeklerde kalp biomarkırlarından CK-MB ve BNP düzeylerinin artmış olması, bu köpeklerde hemorajik enterit formu ile birlikte hafif veya orta derecede miyokardit formununda gelişmiş olabileceğini gösterebilir. Bunun yanında bu köpeklerde kalp hasarının önemli göstergesi olan kTnI düzeyinde artışın olmamasının muhtemel nedeni; bu olgularda şiddetli miyokart hasarının olmaması ile ilgili olabilir. Zira tedavinin 3. ile 4. gününde ölen4 köpeğin (3, 4, 11ve 16 nolu vakalar) histapatolojik değerlendirilmesinde hafif veya orta derecede akut miyokardit belirlenmesi ve bu köpeklerin serum CK-MB (15-28 µg/dl) ve BNP (44-58 pg/ml) düzeylerinin yüksek olmasına karşın, kTnI (0,01-0,1 µg/dl) düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olması, bu durumu doğrulayabilir. Hafif veya orta dereceli akut miyokarditlerde kalp biomarkırlarından CK-MB daha hızlı kanda yükselebildiği, bu formlarda CK-MB'nin daha diagnostik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmanın CK-MB sonucu pek çok araştırıcının (Saavedra ve ark 2000, Welsh ve ark. 2002, Smithline ve ark 2003, Yılmaz ve Şentürk 2007) sonuçları ile BNP sonucu da birçok araştırıcının (Macdonald ve ark 2003, Donker ve ark 2007, Boswood 2009) sonuçları ile uyum göstermiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Parvoviral enteritli köpeklerde enterit formun yanında bazılarında miyokardit formun geliştiği buna bağlı bazı kalp biomarkırları (CK-MB ve BNP) düzeylerinde önemli artış şekillendiği belirlenmiştir.
- Koagulasyon profillerden PT ve APTT'de uzama, D-dimer konsantrasyonunda artış ve AT III aktivitesinde azalma ve buna ilişkin de bu olgularda önemli oranda DİK geliştiği söylenebilir.
- Kalp biomarkırlarından CK-MB ve BNP düzeylerinde önemli artış şekillendiği, kTnI düzeyinde herhangi bir değişim olmadığı ortaya konmuştur.
- Hastalığın prognozunda PT, APTT, AT-III ve D-dimer'ın önemli parametreler olduğu tespit edilmiştir.
- Ayrıca köpeklerin parvoviral enteritinin erken döneminde (24-48 saat) her zaman lökopeni, trombositopeni ve metabolik asidozis gelişmediği belirlenmiştir.

Sonuç olarak köpeklerin parvoviral enteritinde koagulasyon parametrelerinden PT, APPT, fibrinojen ve D-dimer düzeylerinde artış, AT-III düzeyinde azalma ve buna ilişkin DİK meydana gelmektedir. Ayrıca parvoviral enteritli köpeklerde plazma CK-MB ve BNP düzeyindeki artış tespit edilmiştir. Gerek CK-MB ve BNP düzeyindeki artış gerekse ölen hayvanların histopatolojik sonucuna göre köpeklerde hemorajik enterit formuyla birlikte akut miyokardit formununda gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın tedavisinde standart tedavinin yanında DİK ve akut miyokarditise yönelik tedavi planlanmasının ölüm oranını azaltabileceği düşüncesine varıldı.

6. ÖZET

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Parvoviral Enteritli Köpeklerde Kalp Biyomarkırları ve Pıhtılaşma Profilleri Üzerine Araştırma

Arş. Gör. Cenk ER

DOKTORA TEZİ / KONYA – 2013
İÇ HASTALIKLAR (VET) ANABİLİM DALI

Bu çalışmanın birinci amacı, köpeklerin parvoviral enteritinde kalp biyomarkırları ve pıhtılaşma profilindeki değişimleri belirlemek, hastalığın tanı ve prognozunda bu parametrelerin önemini ortaya koymaktır. İkinci amacı ise enterit formunda miyokart hasarı gelişip gelişmediğini kalp biyomarkırları ile belirlemektir.

Bu çalışmanın materyalini yaşları 1,5 ile 6 ay, canlı ağırlıkları 5-15 kg arasında değişen 27 parvoviral enteritli (deney grubu) ve 6 sağlıklı köpek (kontrol grubu) oluşturdu. Parvoviral enteritli köpeklerde anoreksi, ateş, depresyon, latherji, kusma ve kanlı diyare belirlendi. Köpeklerin parvoviral enfeksiyonu dışkı parvovirus antijeni testi ile doğrulandı.

Bütün köpeklerden antikoagulantlı (K_3-EDTA, Na-sitratlı ve heparinli) ve antikoagulantsız kan örnekleri alındı ve kalp EKG traseleri çekildi. Parvoviral enteritli köpeklere standart tedavi uygulandı. Bu köpeklerin 23'ü iyileşti, 4'ü ise öldü. Ölen hayvanların histopatolojik muaynesinde hafif veya orta derecede akut miyokardit saptandı.

Bütün köpeklerin hemogram ve kan gazları, ICa, Na, K ve laktat ölçümleri yapıldı. Plazma PT, APPT, AT-III, Fibrinojen ve D-dimer düzeyleri ölçüldü. Serum CK-MB, BNP ve kTnI düzeyleri belirlendi.

Parvoviral enteritli köpeklerde sağlıklılara göre, lökosit sayısında ($P<0,01$), MCHC ($P<0,05$), Hb ($P<0,05$), HCO_3^- ($P<0,05$), BE ($P<0,05$), K^+ ($P<0,001$) ve ICa^{++} ($P<0,001$) seviyelerinde azalma belirlendi.Plazma PT ($p<0,001$) ve APTT

($p<0,001$) süreleri, fibrinojen ($p<0,001$) ve D-dimer ($p<0,05$) düzeylerinde artış, AT-III ($p<0,05$) düzeyinde ise azalma tespit edildi. Serum CK–MB ($p<0,05$) ve BNP ($p<0,001$) düzeylerinde artış belirlendi.

Sonuç olarak köpeklerin parvoviral enteritinde PT, APPT, fibrinojen ve D-dimer düzeylerinde artış, AT-III düzeyinde azalma ve buna ilişkin DİK meydana gelmektedir. Ayrıca parvoviral enteritli köpeklerde plazma CK-MB ve BNP düzeyindeki artış tespit edildi. Gerek CK-MB ve BNP düzeyindeki artış gerekse ölen hayvanların histopatolojik sonucuna göre köpeklerde hemorajik enterit formuyla birlikte akut miyokardit formununda gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın tedavisinde standart tedavinin yanında DİK ve akut miyokardite yönelik tedavi planlanmasının ölüm oranını azaltabileceği düşüncesine varıldı

Anahtar Kelimeler. Kalp biomarkırları, köpek, parvoviral enterit, pıhtılaşma profili.

7. SUMMARY

THE INVESTIGATION ON HEART BIOMARKERS ANDCOAGULATION PROFILESINTHE DOGS WITH PARVOVIRALENTERİT

The first aim of this study was to determine the change of coagluation profiles, and heart biomarkers and their importance in the diagnosis and prognosis of the parvoviral enteritis of dogs. The second purpose of the study was to evaluate how importance of heart biomarkers in the development of the possible or potential cardiac injury in the haemorrhagic enterit form of the disease.

Twenty seven dogs with parvoviral enterit which are aged between 1,5 and 6 months and weighted between 5 and 15 kg (experiment group) and 6 healthy dogs was used as materials in this study. Anorexia, fever, depression, lethargy, vomiting and haemorrhagic diarrhea in dogs with parvoviral enterit was defined. The parvovirus infection of dogs was confirmed by feaces parvovirus antigen test.

The blood samples with and without anti-coagulant from all the dogs were collected, and ECG was recorded. Standard therapy was applied for all patient dogswith parvoviral enterit. Twenty three of these dogs were treated and 4 of them died. Mild or moderate acute myocarditis in the histopathological examination of dead dogs were detected.

Hemograms and blood gas analysis, ICa, Na, K and lactate levels were measured. Plasma PT, APTT, AT-III, fibrinogen and D-dimer levels were measured. Serum CK-MB, kTnI and BNP concentrations were determined.

BWC ($p<0,01$), MCHC ($p<0,05$), Hb ($p<0,05$), HCO_3 ($p<0,05$), BE ($p<0,05$), K ($p<0,001$) and ICa ($p<0,001$) levels were decreased in the dogs with parvoviral enterit compared with in the healthy dogs. Plasma PT ($p<0,001$) and APTT ($p<0,001$), fibrinogen ($p<0,001$) and D-dimer ($p<0,05$) concentrations were increasedin the dogs with parvoviral enterit compared with in the healthy dogs, but also plasma AT-III ($p<0,05$) level was decreased. Serum CK-MB ($p<0,05$) and BNP ($p<0,001$) levels were increased in the dogs with parvoviral enterit compared with in the healthy dogs.

As results, in dogs with parvoviral enterit there were increase in PT, APTT, fibrinogen and D-dimer levels, on the other hand there was a decrease on AT III level resulting in DIC. In addition to this an increase was observed on plasma serum CK-MB and BNP levels. Considering the increase on CK-MB and BNP levels a long with results of histopathological dead dogs, it should be taken into account that acute miocarditis also occures simultaneous with hemoragic parvoviral enterit. It was concluded that treatment of DIC and acute myocarditis, in addition to the standard therapy may decrease the dead rate.

Key Words: Heart biomarkers, dog, parvoviral enterit, coagulation profile.

8. KAYNAKLAR

1- Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Journal of the American Heart Association, 1993; 88: 750-763.

2- Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda istatistiki analiz teknikleri "SPSS uygulamaları" 2. Baskı, Ankara, Emek Ofset Ltd Şti, 2003; ISBN:975-96359-2-5.

3- Appel MJG, Scott WF, Carmichael LE. Isolation and immunization studies of canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enterit. Vet Rec, 1979; 105: 156-159.

4- Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clinica Chimica Acta, 1999; 284: 151-159.

5- Başoğlu, A. Organik kalp hastalıkları, in: Veteriner kardiyoloji. Ankara, Çagrı basımevi, 1992; 41-325.

6- Binn LN, LazarEC, Eddy GA, Kajima M. Recovery and characterization of a minute virus of canines. Infection and immunity, 1970; 503-508.

7- Bloom ME, Kerr JR. Pathogenesis of parvovirus infections, In: Kerr JR, Cotmore SF, Bloom ME, Linden RM, Parrish CR editors. Parvoviruses, First edition, New York, Oxford University Press Inc, 2006; 323-325.

8- Boosinger TR, Rebar AH, DeNicola DB, Boon GD. Bone marrow alterations associated with Canine Parvoviral Enterit.Vet Pathol, 1982; 19: 558-561.

9- Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. Journal of Veterinary Cardiology, 2009; 11: 23-32.

10- Brown AJ, Otto CM. Fluid Therapy in Vomiting and Diarrhea. Vet Clin Small Anim, 2008; 38: 653–675.

11- Bruchim Y, Aroch I, Saragusty J, Waner T.Disseminated intravascular coagulation. Compendium, 2008; 3 (10): 1-16.

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

13- Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, Lombard CW. Cardiac Troponins as InDİKators of Acute Myocardial Damage in Dogs. J Vet Intern Med, 2006; 20: 277-283.

14- Caldin M, Furlanello T, Lubas G. Validation of an Immunoturbidimetric D-dimer Assay in Canine Citrated Plasma. Veterinary Clinical Pathology, 2000; 29 (2): 51-54.

15- Carmichael LE, Joubert JK, Pollock RV. Hemagglutination by canine parvovirus: serologic studies and diagnostic applications. Am J Vet Res, 1980; 41 (5): 784-791.

16- Carmichael LE. Canine viral vaccines at a turning point – a personal perspective. Advances in Veterinary Medicine, 1999; 41: 289-307.

17- Carr HJ, McKinney M, MacDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular Coagulation: role of D-dimer. Am J Clin Pathol, 1989; 91: 280-287.

18- Câtê E. Myocarditis. In: Câtê E. Editör. Clinical Veterinary Advisor, Dogs and Cats. Second Edition. St. Luis, Missouri, USA, Elsevier, 2011; 743-744.

19- Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozana GL, Mascotti K, Olson M, McCormack RT, Wians Jr. FH, Keffer JH, Duh SH. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS® immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. Clinical Chemistry, 1998; 44 (1): 52-60.

20- Clouse LH, Comp PC. The regultionof hemostasis. The protein C systems. N Engl J Med, 1986; 314: 1298-1304.

21- Çöl R, Durgun Z. Sepsis, lökositler, sitokinler ve Disseminant intravasküler koagulasyon, Veteriner Bilimler Dergisi, 2007; 23: 97-106.

22- Decaro N, Martella V, Desario C, Bellacicco AL, Camero M, Manna L, D'Aloja D, Buonavoglia C. First Detection of Canine Parvovirus Type 2c in Pups with Haemorrhagic Enterit in Spain. J Vet Med, 2006; 53: 468–472.

23- Decaro N, Desario C, Addie DD, Martella V, Vieira MJ, Elia G, Zicola A, Davis C, Thompson G, Thiry E, Truyen U, Buonavoglia C. Molecular Epidemiology of Canine Parvovirus, Europe. Emerging Infectious Diseases, 2007: 13 (8): 1222-1224.

24- Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. The Lancet, 1998; 351: 4-9.

25- Donker DW, Maessen JG, Verheyen F, Ramaekers FC, Spatjens RL,Kuijpers H, Ramakers C, Sciffers PMH, Vos MA Crijins HJGM, Volders PGA. Impacat of acute and enduring volüme

overload on mechonatransduction and cytoskeletal integrity of canine left ventricular myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007; 292H2324 - H2332.
26- Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi, Anadolu Kardiyol Derg, 2005; 5: 305-311.
27- Elia G, Cavalli A, Desario C, Lorusso E, Lucente MS, Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR. Journal of Virological Methods, 2007; 146: 202–208.
28- Elmalı E, Karaeren Z, Çağdaş Ö, akan ÖA. Akut koroner sendrom şüpheli hastalarda kardiyak troponin T ve troponin I'nın karşılaştırılması, 2005; 30 (3): 212-215.
29- Esmon CT. İnflammation and thrombosis. J Thromb Haemost, 2003; 1 (7): 1343-1348.
30- Gentry PA. Comperative aspects of blood coagulation. The Veterinary Journal, 2004; 168: 238–251.
31- Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. American Heart Journal, 1984; 108 (1): 150-158.
32- Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ. Prognostic Usefulness ofBlood Leukocyte Changes in Canine Parvoviral Enterit. J Vet Intern Med, 2008; 22: 309–316.
33- Goddard A, Leisewitz AL. Canine parvovirüs. Vet Clin Small Anim, 2010; 40: 1041-1053.
34- Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation, 2002; 106: 2871-2872.
35- Harvey JW. Chapter 7 – Evaluation of Hemostasis: Coagulation and Platelet Disorders. In: Veterinary Hematology A Diagnostic Guide and Color Atlas. Eds: Stewens A, Lowe JS, Scott I. Elsevier Inc, 2012; 191 - 233.
36- Hayashi T, Kishiwada M, Fujii K, Yuasa H, Nishioka J, Ido M, Gabazza EC, Suzuki K. Lipopolysaccharide-induced decreased protein S expression in liver cells is mediated by MEK/ ERK signaling and NFjB activation: involvement of membrane-bound CD14 and toll-like receptor-4, J Thromb Haemost, 2006; 4: 1763–73.
37- Heald RD, Jones BD, Schmidt Da. Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enterit. J Am Anim Hosp Assoc, 1986; 22 (6): 745-748.
38- Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins and risk stratification of patients with chest pain. BMJ, 1999; 319: 1451- 1452.
39- Hong C, Decaro N, Desario C, Tanner P, Pardo MC, Sanchez S, Buonavoglia C, Saliki JT. Ocurrence of canine parvovirus type-2c in the United States. J Vet Diagn Invest, 2007; 19 (5): 535-539.
40- Hood JL, Eby CS. Evaluation of prolonged Prothrombin Time. Clinical Chemistry, 2008; 54 (4): 765 - 769.
41- Howanitz JH, Howanitz PJ eds. Laboratory Medicine: test selection and interpretation. New York. Churchill Livingstone, 1991; 25-39.
42- Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enterit in dogs: 283 cases (1982-1991). J Am Vet Med Assoc, 1996; 208 (4): 542-546.
43- Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Sugiyama K, Sawada T ve Kato H () Associatıon Between The Severıty Of Sepsıs And The Changes In Hemostatıc Molecular Markers And Vascular Endothelıal Damage Markers, Shock, 2005; 23 (1): 25-29.
44- Ishiwata K, Minagawa T, Kajimoto T. Clinical effekcts of the recombinant feline interferon-ω on experimental parvovirus infection in Beagle dogs. J Vet Med Sci, 1998; 60 (8): 911-917.
45- İçen H, Çelik ÖY, Şimşek A. Kedi ve köpeklerde kardiyovasküler hastalıkların tanısında natriüretik peptidlerin önemi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2009; 20 (2): 85-89.
46- Isogai E, Isogai H, Onuma M, Mizukoshi N, Hayashi M, Namioka S. Escherichia coli associated endotoxemia in dogs with parvovirus infection. Jpn J Vet Sci, 1989; 51 (3): 597-606.
47- JohnsonBJ, Castro AE. Isolation of canine aprvovirus from a dog brain with severe necrotizing vasculitis and encephalomalacia. Journal of American Veterinar Medical Association, 1984; 184: 1398-1399.
48- Kariuki Njenga M, Nyaga PN, Buoro IBJ, Gathumbi PK. Effectiveness of fluids and antibiotics as supportive therapy of canine parvovirus 2 enterit in puppies.Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr. 1990; 38: 379-389.
49- Kelly WR. An enteric disease of dogs resembling feline panleukopenia. Aust Vet J, 1978; 54: 593.
50- Kittleson MD, Kienle R. Small Animal Cardiovascular Medicine. St. Louis, MOSBY, 1998; 104.
51- Kocatürk M, Martinez S, Eralp O,Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yılmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enterit. J Small Anim Practice, 2010; 51: 478-480.

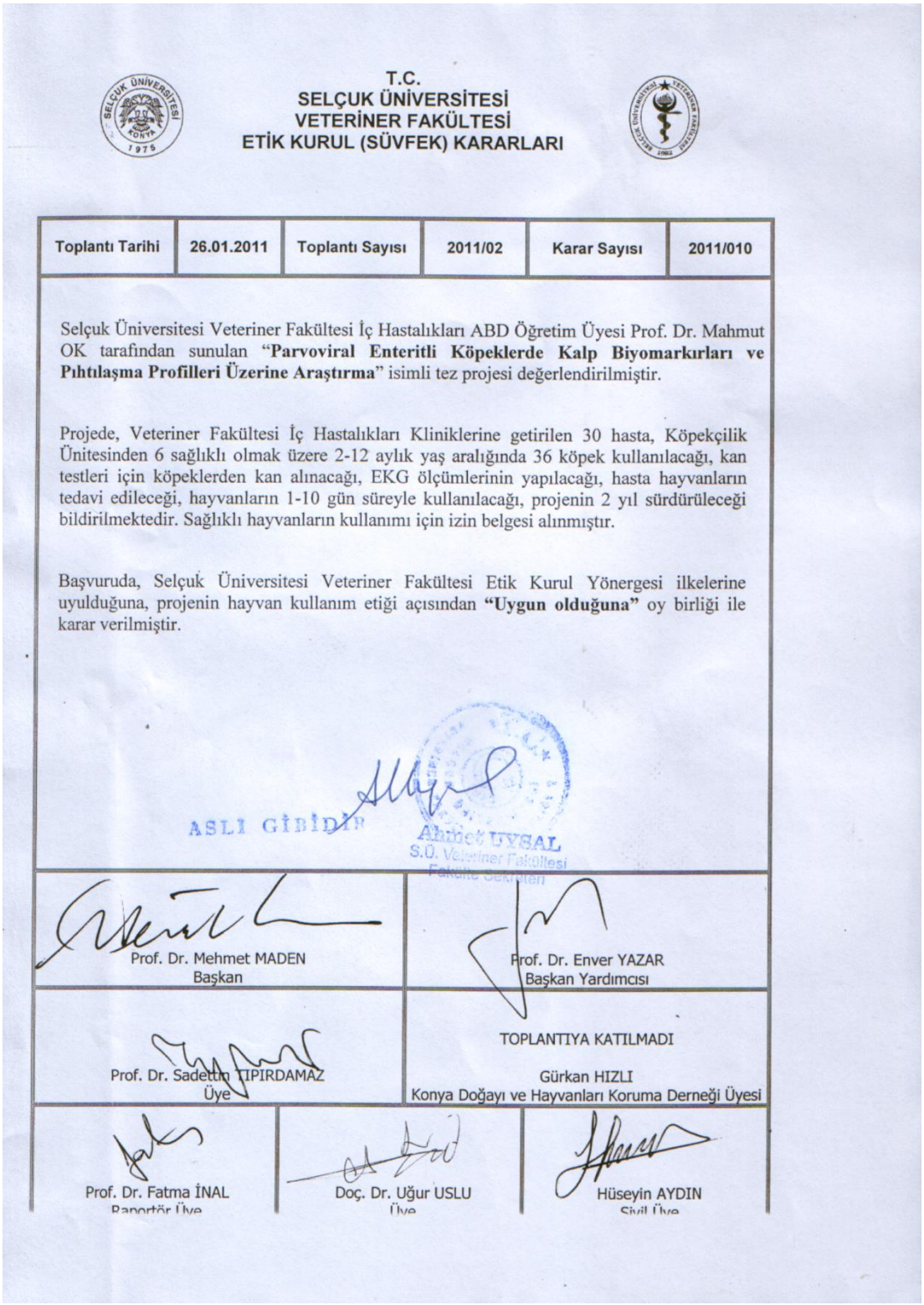
52- Laforcade AM, Freeman LMS, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE. Hemostatic changes in dogs with naturally occuring sepsis. Vet Intern Med, 2003; 17: 674–679.
53- Laforcade AM, Rozanski EA, Freeman LM, Li W. Serial Evaluation of Protein C and antitrombin in dogs with sepsis. J Vet Intern Med, 2008; 22: 26–30.
54- LammCG, Rezabek GB. Parvovirüs infection in domestic companion animals . Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2008; 38(4): 837-850.
55- Levi M. Pathogenesis and treatment of DIC. Thromb Res, 2005; (1): 54-55.
56- Levi M, Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Novel approach to the management of disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med, 2000; 28 (9): 20-24.
57- Macartney L, McCandlish IA, Thompson H, Cornwell HJ. Canine parvovirus enterit 1: Clinical, haematological and pathological features of experimental infection. Vet Rec, 1984; 115 (9): 201-210.
58- Macdonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P. Brain natriuretic peptide concentration in dog with heart disease and congestive heart failure. J Vet Intern Med, 2003; 17: 172-177.
59- Macintire DK, Carr SS. Canine parvovirus Part-II Clinical Signs Diagnosis and Treatment. Small Animal Gastroenterelogy, 1997; 19: 39.
60- Mair J, Jartner-Dowarzak E, Dienstl A. Early detection acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. Am J Cardiaol, 1991; 68: 1545-1550.
61- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med, 2002; 347: 161-166.
62- Mann FA, Boon GD, Wagner-Mann CC, Ruben DS, Harrington DP. Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enterit. J Am Vet Med Assoc, 1998; 212: 1398-1401.
63- Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousson D, Eun HM, Lebreux B, Aubert A. Treatment of canine parvoviral enterit with interferon omega in a placebo controlled challenge trial. Veterinary Microbiology, 2002; 89: 115-127.
64- Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinar patient. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2002; 12 (2): 113-124.
65- Mc Queen MJ, Holder D, El-Maraghi NR. Assessment of the accuracy of serial electrocardiograms in the diagnosis of myocardial infarction. Am Heart Journal, 1983; 105 (2): 258-61.
66- Meunier PC, Cooper BJ, Apel MJ, Slauson DO. Pathogenesis of canine parvovirus enterit: the importance of viremia. Vet Pathol, 1985; 22 (1): 60-71.
67- Mischke R. Acute haemostatic changes in accidentally traumatised dogs. The Veterinary Journal, 2005; 169: 60-64.
68- Mischke R, Barth T, Wohlsein P, Rohn K, Nolte I. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enterit. Research in Veterinary Science, 2001; 70: 221–225.
69- Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA. Effect of Early Enteral Nutrition on Intestinal Permeability, Intestinal Protein Loss, and Outcome in Dogs with Severe Parvoviral Enterit. J Vet Intern Med, 2003; 17: 791–798.
70- Montgomery RH. Pathology of canine parvovirus disease. Surveillance. 1981; 8(2): 6
71- Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. The Veterinary Journal, 2004; 168: 28-40.
72- Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Drug-related thrombosis in hematologic malignancies. Rev Clin Exp Hematol, 2004; 8(1): 4-7.
73- Nakagawa O, OgawaY, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptride as an emergency cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest, 1995; 96: 1280-1287.
74- Nakamura M, Tohya Y, Miyazawa T, Mochizuki M, Phung HTT, Nguyen NH, Huynh LMT, Nguyen LT, Nguyen PN, Nguyen PV, Nguyen NPT, Akashi H. A novel antigenic variant of canine parvovirus from a Vietnamese dog. Arch Virol, 2004; 149 (11): 2261-2269.
75- Nappert G, Dunphy E, Ruben D, Mann FA. Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enterit. The Canadian Journal of Veterinary Research, 2002; 66: 15-18.

76- Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Onördüncü baskı, Ankara, Meteksan, 2004; 784-791.
77- Noyan T. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2012; 10 (1): 35-40.
78- Ok M, Şen İ, Birdane F.M, Bektaş HG, Turgut K. Diagnostic importence of ELISA and haemogglutination inhibition tests in canine parvoviral infection of dogs. Indian Vet J, 2000; 77 (6): 465-467.
79- Ok M, Sağkan Öztürk A, Er C. Üç köpekte kalp yetmezliği. Eurasian J Vet Sci, 2010; 26 (1): 57-62.
80- Okajima K. The role of leukocytes in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis, Sepsis, 1999; 3: 135-142.
81- Osterziel KJ, Hassfeld S, Geier C. Familial dilated cardiaomyopathy. HERZ, 2005; 30: 529-534.
82- Otto CM, Drobatz KJ, Soter C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally ocurring parvoviral enterit. J Vet Intern Med, 1997; 11 (2): 65-70.
83- Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enterit. JAVMA, 2000; 217 (10): 1500-1509.
84- Öcal N, Ünsüren H. Parvoviral Hemorajik Gastroenteritli Köpeklerin Sağıltımında Total Parenteral Beslemenin Etkisi. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2009; 15 (2): 237-244.
85- Parrish CR, Have P, Foreyt WJ, Evermann JF, Senda M, Carmichael LE. The global spread and replacement of Caine Parvovirus Strains. J Gen Virol, 1988; 69: 1111-1116.
86- Perez R, Francia L, Romero V, Maya L, Lopez I, Hernandez M. First detection of canine parvovirus type 2c in South America. Veterinary Microbiology, 2007; 124: 147–152.
87- Pollock RVH, Carmichael LE. Dog response to inactivated canine parvovirus and feline panleukopenia vaccines. Cornell Vet, 1982; 72: 16-35.
88- Pollock RV. The parvoviruses. II. Canine parvovirus. Compend Contin Educ Pract Vet, 1984; 6(7): 653-664.
89- Pollock RVH, Coyne MJ. Canine Parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1993; 23: 555-568.
90- Prins M, Schellens CJMM, van Leeuwen MW, Rothuizen J, Teske E. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease, 2010; 185: 163-168.
91- Prittie J. Canine parvoviral enterit: a review of diagnosis, managment and prevention. J Vet Emerg Crit Care, 2004; 14 (3): 167-176.
92- Richiuti V, Sharkey SW, Murakami MA, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial inarction. Am J clin Pathol, 1998; 110: 241-247.
93- Robinson DJ, Christenson RH. Creatine kinase and it's CK-MB isoenzyme: The conventional marker fort he diagnosis of acute myocardial infarction. The Journal of Emergency Medicine, 1999; 17 (1): 95-104.
94- Saavedra Jm, De Oliveira AM, Jöhren O, Tonelli L. Chapter IV: Brain endothelin and natriuretic peptid receptors.In:Quirion R, Björklund A and Hökfelt T editors. Handbook of Chemical Neuroanatomy, Peptide receptors, Part I. Elsevier Scinces BV, 2000; (16): 125-162.
95- Savigny MR, Macintire DK. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enterit. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 2010; 20 (1): 132–142.
96- Schneider CM, Dennehy CA, Rodearmel SJ, Hayward JR. Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the iso enzyme creatine kinase MB. Ann Emerg Med, 1995; 25: 520-524.
97- Smith-Carr S, Macintire DK, Swango LJ. Canine parvovirus. Part I. Pathogenesis and vaccination. Compend Contin Educ Pract Vet, 1997; 19(2): 125-133.
98- Smithline HA, Thompson M, Moran C, Mader TJ. Can CK-MB and kTnI be detected in the first 10 min of acute coronary ischemia? 2003; 60 (4): 598-602.
99- Stokol E, Brooks MB, Erb HN, Mauldin GE. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with Disseminatedintravascular coagulation. AJVR 2000; 61 (4): 393-398.
100- Tabor B. Canine parvovirus. Veterinary Technician. Vetlearn.com, 2011; E1-E10.
101- Thijs LG, de Boer JP, de Groot M. Coagulotion disorders in septic shock. Intens Care Med, 1993; 19: 1-15.
102- Townsend PJ, Barton PJR, Ycoub HH, Farga H. Molecular cloning of human cardiac troponin isoforms: expression in developing and failing hearts. J Mol Cell Cardiol, 1995; 27: 2223-2236.
103- Truyen U. Emergence and recent evolution of canine parvovirus. Veterinary Microbiology 1999; 69: 47-50.
104- Truyen U. Canine Parvovirus. 2000, [cited 2013 Feb] Available from URL: www.ivis.org Document No: A0106.0100.

105- Truyen U. Evolution of canine parvovirus—A need for new vaccines? Veterinary Microbiology, 2006; 117: 9–13.
106- Truyen U, Parrish CR. Canine and Feline Host Ranges of Canine Parvovirus and Feline Panleukopenia Virus: Distinct Host Cell Tropisms of Each Virus In Vitro and In Vivo. Journalof Virology, 1992; 66 (9): 5399-5408.
107- Tsung SH. Creatine Kinase Isoenzyme Patterns in human Tissue Obtained at Surgery. Clin. Chem, 1976; 22(2): 173-175.
108- Turgut K, Ok M. Kedi ve köpek gastroenterolojisi. Konya, Bahçıvanlar Basım Sanayi, 2001; 311-319.
109- Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, İkinci Baskı, Konya, Bahçıvanlar Basım Sanayi, 2000; 885-886.
110- Turk J, Miller M, Brown T, Fales W, Fischer J, Gosser H, Nelson S, Shaw D, Solorzand R. Coliform septisemia and pulmonary disease associated with canine parvoviral enterit: 88 cases (1987-1988). JAVMA, 1990; 196: 771-773.
111- Turk J, Fales W, Miller M, Pace L,Fischer J, Johson G, Kreeger J, Turnquist S, Pitman L, Rottinghaus A. Enteric clostridium perferinges infection associated withparvoviral enterit in dogs: 74 cases (1987-1990). JAVMA, 1992; 200: 991-994.
112- Vartner DE, Ingwall JS. Effect of moderate pressure overload cardiac hypertrophy on the distrubition of ceratine kinase isoenzymes. Proc Soc Exp Biol Med, 1984; 175: 5-9.
113- Verge J, Christoforoni N. La gastroenterite infectieuse des chats; est-elle due a` un virus filtrable? C R Seances Soc Biol Fil, 1928; 99: 312.
114- Vieira MJ, Silva E, Oliveira J, Vieira AL, Decaro N, Desario C, Muller A, Carvalheira J, Buonavoglia C, Thompson G. Canine parvovirus 2c infection in Central Portugal. J Vet Diagn Invest, 2008; 20(4): 488-491.
115- Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase MB distribution in normal and diseased myocardium: inarct sizing using serum profiles. Arch Pathol Lab Med, 1995; 119: 799-806.
116- Vural SA, Alçığır G. Histopathological and immunohistological findings in canine parvoviral infection: diagnosis application. Revue Med Vet, 2011; 162 (2): 59-64.
117- Wada H. Disseminated intravascular coagulation. Clin Cbim Acta 2004; 344 (1-2): 13-21.
118- Waner T, Naveh A, Wudovsky I, Carmichael LE. Assessment of maternal antibody decay and response to canine parvovirus vaccination using a clinic-based enzyme-linked immunosorbent assay. J Vet Diagn Invest, 1996; 8:427-432.
119- Weiss DJ, Rashid J. The sepsis-coagulant axis: a review. J Vet Intern Med, 1998; 12 (5): 317-324.
120- Welsh TM, Kukes GD, Sandweiss LM. Differences of Creatine Kinase MB and Cardiac Troponin I Concentrations in Normal and Diseased Human Myocardium. Annals of Clinical Laboratory Animal Science, 2002; 32 (1): 44-49.
121- Yazar E. Acil Müdahale İlaçları, In: Yazar E editor. Veteriner İlaç, Birinci Baskı, Konya, Olgun-Çelik Matbaası, 2012; 283-303.
122- Yılmaz B. Fizyoloji Canlılık Olaylarıyla İlgili Fiziksel ve Kimyasal Kurallar, Beden Sıvıları, Kan, Bağışıklık, Alerji, Lenf, Kemik İliği ve Kan Dolaşımı. İkinci Basım, Ankara, Feryal Matbaacılık, 2000; 21-251.
123- Yeşilbağ K, Yılmaz Z, Özkul A, Pratelli A. Aetiological role of viruses in puppies with diarrhoea. The Veterinary Record, 2007; 161: 169-170.
124- Yılmaz Z, Şentürk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enterit. Journal of Small Animal Practice, 2007; 48: 643–650.
125- Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. Chest, 2005; 128: 2864–2875.

9. EKLER

EK-A: Etik Kurul Raporu



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
ETİK KURUL (SÜVFEK) KARARLARI

Toplantı Tarihi	26.01.2011	Toplantı Sayısı	2011/02	Karar Sayısı	2011/010

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mahmut OK tarafından sunulan "**Parvoviral Enteritli Köpeklerde Kalp Biyomarkırları ve Pıhtılaşma Profilleri Üzerine Araştırma**" isimli tez projesi değerlendirilmiştir.

Projede, Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniklerine getirilen 30 hasta, Köpekçilik Ünitesinden 6 sağlıklı olmak üzere 2-12 aylık yaş aralığında 36 köpek kullanılacağı, kan testleri için köpeklerden kan alınacağı, EKG ölçümlerinin yapılacağı, hasta hayvanların tedavi edileceği, hayvanların 1-10 gün süreyle kullanılacağı, projenin 2 yıl sürdürüleceği bildirilmektedir. Sağlıklı hayvanların kullanımı için izin belgesi alınmıştır.

Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin hayvan kullanım etiği açısından **"Uygun olduğuna"** oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR
Ahmet UYGAL
S.Ü. Veteriner Fakültesi
Fakülte Sekreteri

Prof. Dr. Mehmet MADEN Başkan	Prof. Dr. Enver YAZAR Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Sadettin TIPIRDAMAZ Üye	TOPLANTIYA KATILMADI Gürkan HIZLI Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi

Prof. Dr. Fatma İNAL Raportör Üye	Doç. Dr. Uğur USLU Üye	Hüseyin AYDIN Sivil Üye

10. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Adana'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana'da tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı'nda doktoraya başladı. Halen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.