

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI KARDİYAK
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Gizem Şeyma BÖLÜK

Danışman

Doç.Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI KARDİYAK
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gizem Şeyma BÖLÜK

Danışman

Doç.Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 20.YL.044 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE BAZI KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Gizem Şeyma BÖLÜK

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından /... /2022 günü sözlü olarak
yapılan tez savunma sınavında oybirliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Kabul Onay

Tez Jürisi: Jüri başkanı : Prof.Dr. Ramazan DURGUT

Üye : Prof.Dr. Nuri MAMAK

Üye : Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK (Danışman)

Bu tez, Enstitümüz İç Hastalıkları Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

... / ... /2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini esirgemeyen, tezimin oluşturulması ve hazırlanması aşamalarında verdiği emeklerinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK' e

Lisansüstü eğitim süresince değerli katkılarını esirgemeyen Prof.Dr. Ramazan DURGUT ve Dr. Öğr.Üyesi Serkan İrfan KÖSE hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca süreç boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen aileme ve arkadaşım Hindreen ALSOUDANY'e teşekkür ederim. Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi (HMKÜ-BAP, No:20YL.044) tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı HMKÜ-BAP'a teşekkür ederim.

Gizem Şeyma Bölük

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kanin Parvovirus Enfeksiyonu	2
2.1.1. Etiyoloji.....	2
2.1.2.Patogenez	4
2.1.3.Klinik Bulgular	8
2.1.4.Laboratuvar Bulguları	10
2.1.4.1.Hemogram Bulguları.....	10
2.1.4.2.Serum Biyokimyası Bulguları.....	11
2.2.Kardiyak Biyobelirteçler	12
2.2.1. Serum Kardiyak Troponin (cTn).....	14
2.2.2. Serum Natriüretik Peptid Düzeyleri.....	16
2.2.3. Kreatin Kinaz (CK) ve İzoenzimleri	16
2.2.4. Miyogloblin (Myo)	17
2.2.5. Cardiotrofin-1 (CT-1)	17
2.2.6.Galektin-3	18
2.3. Aygıtsal Tanı Yöntemleri	20
2.4.Teşhis	21
2.5. Tedavi	22
2.5.1.Fekal Transfaunasyon ve Probiyotik Takviyesi.....	25
2.6.Korunma	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Etik Kurul İzni	30
3.2. Gereç.....	30

3.3.Hayvan Materyali	30
3.4. Klinik Muayeneler	31
3.5. EKG Kaydının Yapılması.....	31
3.6. Dışkı Örneklerinde Antijen Varlığının Belirlenmesi.....	31
3.7. Kan Örneklerinin Toplanması	32
3.8. Tedavi Protokolu	32
3.9.Yöntem	34
3.9.1.Hemogram.....	34
3.9.2. Kalp Biyobelirteçleri.....	34
3.9.3.istatistiksel Analiz	35
4.BULGULAR.....	36
4.1.Klinik Bulgular	36
4.2.Hemogram Bulguları	36
4.3.Kardiyak Biyobelirteç ve Biyokimya Bulguları	38
4.4.EKG Bulguları	39
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ	56
7.KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dışkı ile virus atılımının akış tablosu	6
Şekil 2.2. CPV aşılamaından sonra bağışıklama başarısızlıklarının nedenlerinin şematik gösterimi.	28
Şekil 3.1. Pozitif/Negatif Sonuç	32
Şekil 5.1. Kısalmış QT aralığı	49
Şekil 5.2. Azalmış PR aralığı.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. Hayvan türlerine göre parvovirus enfeksiyonları	3
Çizelge 2.2. Kardiyak biyobelirteçlerin patofizyolojilerine göre sınıflandırılması	14
Çizelge 2. 3. Normal EKG dalga formları	20
Çizelge 3.1. Parvoviral Enteritisli hayvanların türü, cinsiyeti, aşı durumu, dışkı durumu, bulgular.	33
Çizelge 3.2. Sağlıklı kontrol grubu ırk, yaş, aşılama kayıtları	34
Çizelge 4.1. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin hemogram bulguları.....	37
Çizelge 4.2. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin kalp biyobelirteçleri ve biyokimyasal analiz bulguları.....	38
Çizelge 4.3. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin EKG bulguları.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF:	Atriyal fibrilasyon
AGIT:	Avrupa Güvenlik ve İşbirliği Teşkilatı
ALP:	Alkalın fosfataz
ANP:	Atriyal natriüretik peptid
APTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS:	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AT:	Antitrombin
ATP:	Adenozin trifosfat
BNP:	Beyin natriüretik peptidi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CK:	Kreatin kinaz
CNP:	C-tipi natriüretik peptit
CPV:	Köpek parvovirusü
CPV-2:	Köpek parvovirus tip 2
CRP:	C-Reaktif Proteini
CT-1:	Kardiyotrofin 1
cTn:	Kardiyak troponin
DCM:	Dilate kardiyomiyopati
DIC:	Yaygın İntravasküler koagülasyon
EKG:	Elektrokardiyografi
ELISA:	Enzime bağlı immunosorban test
EMCV:	Ensefalomiyokardit virusü
FPV:	Kedi panlökopeni virusü
Gal:	Galektinler
G-CSF:	Rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör

IFN- ω : Rekombinant kedi interferonu
IL-6: İnterlökin 6
IV: İntravenöz
MDA: Anneden türetilen antikorlar
MLV: Modifiye edilmiş canlı virus
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MVD: Mitral kapak hastalığı
Myo: Myoglobulin
PCNA: Çoğalan hücre nükleer antijeni
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PT: Protrombin zamanı
RFC: Çoğaltma faktörü C
RPA: Çoğaltma proteini A
Tn: Troponin
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
WHO: World Health Office, Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Bazı Kardiyak Biyobelirteçlerin Araştırılması

Köpek parvoviral enteritisli (CPV) genç yavrularda miyokarditin saptanması için biyobelirteçler üzerine araştırmalar halen devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, parvoviral enteritte (PVE) EKG, CK-MB, CT-1 ve Gal-3 gibi seçilmiş bazı kardiyak biyobelirteçlerdeki değişiklikleri ortaya koyarak hastalığın enterit formunda miyokardit varlığını belirlemektir.

Çalışmanın materyalini 33 parvoviral enteritis (deney grubu) ve 8 sağlıklı aşı programı tamamlanmış 1yaş altı köpek (kontrol grubu) oluşturmuştur. Parvoviral enteritisli köpeklerde anoreksi, ateş, depresyon, kusma ve kanlı/kansız ishal tespit edilmiştir. Teşhis, dışkıda köpek parvovirus antijenini tespit eden hızlı tanı test kiti ile doğrulandı. Tüm köpeklerden kan örnekleri ve EKG kayıtları alındı. Parvoviral enteritisli köpeklere standart tedavi uygulandı.

Tüm PVE köpeklerin serum kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB), galaktin-3 (Gal-3) ve kardiyotrofin-1 (CT-1) seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksekti $p<0,05$. Toplam lökosit sayısı tüm PVE grubunda düşük ve anlamlıydı. 3 aylıktan küçük köpeklerde HGB ve HCT değerleri kontrol grubu ile benzer olmasına rağmen referans limitlerin altında, RDW% ise diğer üç gruba göre daha yüksekti. Kreatinin tüm PVE gruplarında önemli ölçüde azaldı. 3 aylıktan küçük PVE köpeklerinde sinüs taşikardisi tespit edildi. EKG bulgularında kısa QT ve PR intervali <3 aylık PVE grubunda anlamlıydı.

Sonuç olarak, EKG değişiklikleri, özellikle <3 aylık PVE köpeklerde miyokard hasarının belirlenmesinde daha belirleyicidir. PVE köpeklerde CK-MB ve CK ile paralel olarak artan Gal-3 ve özellikle CT-1, miyokardiyal hasar ve inflamasyonu ortaya koymada yeni biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Ancak enteritisli miyokardit olgularını ortaya çıkarmak için postmortem incelemeleri olan daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Parvoviral enteritis, miyokardit, galaktin-3, kardiyotrofin-1

ABSTRACT

The Investigation of Some Cardiac Biomarkers in Dogs With Parvoviral Enteritis

The research on biomarkers for detecting myocarditis in young puppy with canine parvoviral enteritis (CPV) is still ongoing. The aim of this study was to determine the presence of myocarditis in the enteritis form of the disease by revealing the changes in ECG and some selected cardiac biomarkers such as CK-MB, CT-1 and Gal-3 in parvoviral enteritis (PVE).

The material of the study consisted of 33 parvoviral enteritis (experimental group) and 8 healthy dogs, under one year old and completed vaccination program (control group). Anorexia, fever, depression, vomiting and bloody/nonbloody diarrhea were detected in dogs with parvoviral enteritis. The diagnosis was confirmed by rapid tests, detecting canine parvovirus antigen in stool. Blood samples and ECG recordings were obtained from all dogs. Standard treatment was applied to dogs with parvoviral enteritis.

Serum creatin kinase (CK), creatin kinase-MB (CK-MB), galactin-3 (Gal-3) and cardiotrophin I (CT-1) levels of all PVE dogs were higher and significant than the control group. Total leukocyte count was low and significant in all PVE group. Although HGB and HCT values were similar to the control group in dogs less than 3 months old, they were below the reference limits, and RDW% was higher than the other three groups. Creatinine decreased significantly in all PVE groups. Sinus tachycardia was detected in PVE dogs younger than 3 months of age. In ECG findings, short QT and PR interval were viewed significant in <3 month of age PVE group.

As a result, ECG changes are more determinant in the determination of myocardial damage, especially in PVE dogs <3 months old. Gal-3 and especially CT-1, which increase in parallel to CK-MB and CK in PVE dogs, can be evaluated as new biomarkers for revealing myocardial damage and inflammation. However, more detailed clinical studies with postmortem examinations should be proven to reveal myocarditis cases with enteritis.

Key Words: Dog, Parvoviral enteritis, myocarditis, galectine-3, cardiotrophine-1

1.GİRİŞ

Köpek parvovirusü, köpekleri etkileyen bir enteropatojen olup yüksek derecede bulaşıcı ve öldürücü viral hastalığa neden olur. 1970'in sonlarında görülmeye başlayan bu hastalık tüm dünyaya hızla yayılmış ve virus zamanla yeni antijenik varyantlar ortaya çıkarmıştır. Bu varyantlar CPV-2a, CPV-2b ve son olarak 2000'lerin başında CPV-2c olarak isimlendirilmiştir. Etkilenen hayvanlarda şekillenen sistemik hastalık tablosu bazen ölümle sonuçlanabilmektedir.

Hastalığın etkeni genellikle doğrudan temas, fekal-oral yol veya solunum aerosollerinin solunmasıyla alınmakta olup klinik belirtiler hemorajik gastroenterit ve miyokarditistir. En sık rastlanan formu olan gastroenteritis formu 12 aylığa kadar olan köpeklerde halsizlik, iştahsızlık, kusma ve ishal olarak başlamakta ve daha sonra depresyon/laterji, hemorajik diyare görülebilmektedir. Virus bağırsak kriptlerinin hızlı bölünen hücrelerinde çoğalarak epitelyal yıkıma, villöz atrofiye neden olur. Bağırsak bariyerindeki bu olumsuz değişiklikler bakteriyel translokasyonu ve septisemiye destekleyerek dehidrasyon, endotoksik ve / veya hipovolemik şok ile ardından ölüme yol açabilir. Kemik iliği aplazisine bağlı nötropeni ile bu olumsuz tabloyu destekler. Miyokardit formu ise gebeliğin erken dönemlerinde enfekte olan veya 3-4 haftalığa kadar olan yavrularda viral miyokardit ani ölümlere neden olmaktadır.

Sunulan bu çalışmanın amacı; farklı yaş gruplarına göre sınıflandırılan parvoviral enteritisli köpek yavrularında rutin hemogram ve biyokimya bulgularına ek olarak EKG bulguları ve yeni kalp biyobelirteçlerinden olan Galektin-3 ve Cardiotrophin-1 düzeylerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kanin Parvovirus Enfeksiyonu

Köpek parvovirusü (CPV), dünya çapında önemli bir enteropatojen olup, duyarlı köpekler arasında yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Acciacca ve ark. 2020). Parvovirusler (Parvoviridae), çeşitli memeli türlerinde enfeksiyona yol açan küçük, zarfsız, tek sarmallı DNA virusleridir. CPV-1 ve CPV-2 olarak iki türü olup günümüzde genellikle CPV-2 olarak bilinen tür tarafından enfeksiyon meydana getirilir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Akut CPV-2, farklı cins, yaş veya cinsiyetteki köpeklerde ortaya çıkabilir. Ancak 6 hafta ile 6 ay arasındaki yavru köpekler daha duyarlıdır (Schoeman ve ark. 2013). CPV-2 enfeksiyonuyla ilişkili ilk klinik belirtiler spesifik değildir ve iştahsızlık, depresyon, ateş gözlenir. Enfekte olan yavruların çoğunda ilk klinik belirtilerden 24 ile 48 saat sonra kusma ve ince bağırsak ishali gelişir (Yılmaz ve Şentürk 2007). CPV-2 miyokarditi günümüzde çok nadir görülmesine rağmen utero-enfeksiyon veya aşılanmamış dişi köpeklerden doğan 8 haftadan küçük yavrularda gelişebilir (Goddard ve Leisewitz 2010). CPV-2 enfeksiyonu için kesin bir tedavi belirlenmemiştir. Agresif destekleyici bakıma rağmen ölüm oranları % 4-48 arasında bildirilmiştir (Prittie 2004). CPV-2'li köpeklerin tedavisinin başarısı sepsis, endotoksemi veya yaygın intravasküler koagülasyon bozuklukları ile ilişkili olup komplike olgularda ölüm sıklıkla şekillenmektedir (Yılmaz ve Şentürk 2007).

2.1.1. Etiyoloji

Parvoviridae ailesi sırasıyla omurgalıları enfekte eden Parvovirinae ve inektileri enfekte eden Densovriinae olmak üzere iki alt aileden oluşur. Parvovirinae alt ailesi ise, Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus ve Bocavirus'ları içermektedir (Decaro ve Buonavoglia 2012). Köpek parvovirusünün kedi panlökopeni virusünden veya diğer köpek parvoviruslerinden mutasyonla evrimleştiğine inanılmaktadır. Çünkü viral kapsidi, kedi

panlökopeni virusünden (FPV) ve vizon enteritis virusünden sadece birkaç DNA bazıyla farklıdır (Odueko 2020).

Çizelge 2. 1: Hayvan türlerine göre parvovirus enfeksiyonları

Virus	Konakçı	Hastalık
Feline panleukopenia virus	Kedi	Feline Panleukopenia
Canine parvovirus type 1	Köpek	Hafif ishal
Canine parvovirus type 2	Köpek	Yeni doğanların ishali
Porcine parvovirus	Domuz	Abort, fetal ölüm, infertilite, mumifikasyon
Mink enteritis virus	Mink	Panleukopeni, enteritis
Minute virus of mice	Fare	Fötal anomali
Rat virus	Rat	Fötal anomali
Goose parvovirus	Kaz	Hepatitis, myocarditis
Duck parvovirus	Ördek	Hepatitis, myocarditis

Parvovirinae alt ailesinin bir üyesi olan Parvoviruslerin çoğu türe özgüdür (Çizelge 2.1) (Lamm ve Rezaberk 2008). Parvovirinae ve Densovirinae olmak üzere iki alt familyada sınıflandırılan Parvoviridae, hem omurgalıları hem de inektləri enfekte edebilir ve inektlerde, hayvanlarda ve insanlarda çok çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Wang ve ark. 2010). Parvoviridae ailesi, geniş ve çok çeşitli bir virus koleksiyonunu içerir (Gallinella 2019). CPV, yaklaşık 5kb uzunluğunda, negatif polariteye sahip tek sarmallı bir DNA (ssDNA) genomuna sahiptir (Reed ve ark. 1988). Tüm zarfsız virusler gibi parvoviruslerde kimyasal ve çevresel inaktivasyona karşı son derece dirençlidir (Lamm ve Rezaberk 2008).

CPV-2 enfeksiyonunun ilk çıkışı Ekim 1976'da Belçika'da (Schwers ve ark. 1979), Kasım 1977'de Hollanda'da (Osterhaus ve ark. 1980), Mayıs 1978'de Avustralya'da (Walker ve ark. 1980), Haziran 1978'de ABD'de (Black ve ark. 1979; Carmichael ve ark. 1980) ve Temmuz 1978 ile Ocak 1979 arasında Japonya'da (Azetaka ve ark. 1981; Mohri ve ark. 1982) olmuştur. 1979 ve 1980'de, birkaç farklı ülkede monoklonal antikorlar kullanılarak CPV'nin antijenik bir varyantı tanımlanmıştır ve bu varyant CPV tip 2a olarak adlandırılmıştır (Buonavoglia ve ark. 2001). Bu yeni tür, çoğu enfekte köpek viral izolatında orijinal CPV-2 virusünün yerini almıştır ve bu yeni türün, orijinal CPV-2'ye göre kedide daha bulaşıcı olduğu bulunmuştur (Odueko 2020). Virus hızla tekrar mutasyona uğramıştır ve yeni bir tür olan

CPV 2b ortaya çıkmıştır ve ardından 2000'in başında üçüncü bir varyant (CPV-2c) tanımlanmıştır (Lamm ve Rezaberk 2008; Mylonakis ve ark. 2016; Mazzaferro 2020). CPV-2 (CPV-2a, CPV-2b, CPV-2c) türleri arasında yalnızca küçük antijenik varyasyonlar vardır (Odueko 2020).

Başlangıçta, CPV-2'nin ortaya çıkışı saf hayvan popülasyonunda meydana gelmiş ve yüksek morbidite/mortalite ile sonuçlanmıştır. Köpek popülasyonuna aşılardan uygulanmasından sonra salgınlar, aşılanmamış veya uygunsuz şekilde aşılanmış hayvanlar ile vahşi veya başıboş hayvanların bulunduğu barınaklar ile sınırlı kalmıştır (Lamm ve Rezaberk 2008).

Duyarlı köpek popülasyonlarında, parvovirus enfeksiyonu çoğunlukla ciddi sistemik ve hatta yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak ortaya çıkar. (McClure 2013). Doğal veya deneysel maruziyetin ardından inkübasyon süresi 4 ila 14 gün arasında değişmekte ve virus saçılımı klinik belirtilerin başlangıcından birkaç gün önce başlayarak 3-4 hafta sonraya kadar aşamalı olarak azalmaktadır (Mylonakis ve ark. 2016).

Yavru köpeklerde koruyucu bağışıklık eksikliği, sağlıklı ve aşırı kalabalık ortamlar, ani diyet değişiklikleri, erken süttten kesme ve enterik parazitlerin varlığı parvovirus enfeksiyonlarına predispozisyonu artırır (Prittie 2004; McClure 2013). Irk predispozisyonu hakkında 2004 yılında yayınlanan bir araştırmada ise Rottweiler, Doberman Pinschers, Amerikan Pit Bull Teriyerleri, Labrador retrieverlar ve Alman çoban köpekleri dahil olmak üzere bazı ırkların CPV enteritis riski altında olduğu belirtilmektedir (Prittie 2004). Bu ırklarda artan duyarlılığın nedeni bilinmemektedir. Ancak saf ırk köpeklerde hastalık insidansı melez ırklara göre daha yüksek gözlemlendiğinin belirtilmesi bu yatkınlığın genetik yapı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (McClure 2013).

2.1.2.Patogenezi

CPV ile deneysel olarak enfekte edilen köpeklerde tedavisiz ölüm oranı %91'e ulaşmıştır. Bununla birlikte, CPV-2 ile enfekte köpeklerin erken tanısı ve ciddi şekilde etkilenen yavruların agresif destekleyici tedavi ile hayatta kalma oranları %80-95'e çıkabilmektedir (Prittie 2004).

Parvovirusler yaygın olarak dışkı, idrar, tükürük ve nazal sekresyonlar ile saçıldığından, parvovirus bulaşma yolları genellikle doğrudan temas, fekal-oral yol veya solunum aerosollerinin solunması ile gerçekleşir. Ek olarak, virusler pH, sıcaklık, çözücüler, deterjanlar ve kurutmaya karşı oldukça dirençli olduklarından, toz parçacıkları ve kirlenmiş giysiler formitler ile de bulaşabilirler. Bunun yanı sıra çeşitli parvovirusler için asemptomatik hayvanlarda da dışkı ve daha seyrek olarak idrar ve semen ile virus bulaştığı bildirilmiştir (Bloom ve Kerr 2006).

Parvovirus enfeksiyonun doğal konakçılarda klinik belirtileri çeşitlilik gösterir ve viruslerin spesifik doku yönelimlerine bağlıdır (Bloom ve Kerr 2006). Köpek parvovirusü, bağırsak kript epitelyumu, lenfoid ve hematopoietik dokuların hücre popülasyonlarını hızla kopyalamasına yol açan bir yönelim sergiler (Meunierve ark. 1985; Stander ve ark. 2010).

Bloom ve Kerr (2006)'e göre Parvoviruslerin doku veya hücreyel yönelimi dört faktör tarafından belirlenmektedir. Bunlar;

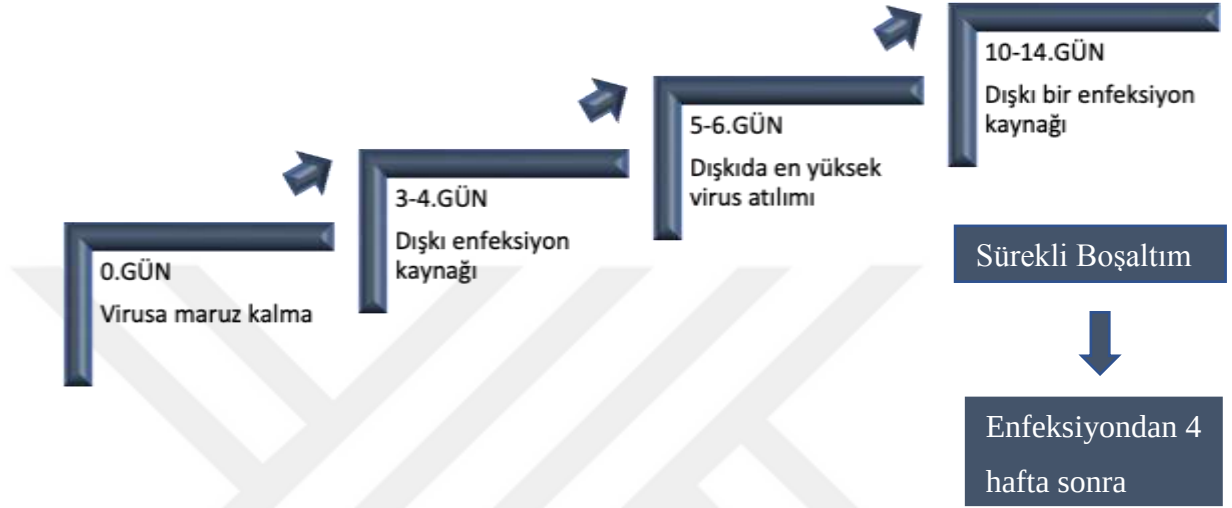
1. Uygun hücreyel reseptörlerin varlığı veya yokluğu,
2. Hücre döngüsünün hangi aşamada olduğu (hücre döngüsünün S-fazı sırasında meydana gelebilir ve hızlı bölünebilme yeteneği vardır),
3. Viral transkripsiyon ve replikasyonu için gerekli olan, çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA), çoğaltma faktörü C (RFC) ve çoğaltma proteini A (RPA) gibi belirli hücreyel faktörlerin varlığı,
4. Virusun dokuya olan invazyon yeteneği'dir.

Enfeksiyon, aşılanmamış veya aşılanmış ancak düşük bağışıklık şekillenen köpeklerde, enfekte hayvanların kusmuk veya dışkılarının oronazal maruziyeti ile oluşur. Virus daha sonra ilk olarak orofaringeal bölgede sonrasında mezenterik lenf düğümlerinde ve timusta çoğalır. Enfekte hayvanlar maruziyetten sonra 1 ila 5 gün içinde viremik hale gelir. Daha sonra CPV-2, akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklere ek olarak bağırsak epitel kriptalarının, kemik iliğinin, dil epitelinin, ağız boşluğunun ve kardiyak miyositlerin hızla bölünen hücrelerini hedef alır (Mazzaferro 2020).

Virusün vücuda alınması ve inkübasyon süresinin ardından virusün saçılımı kusma ve hemorajik ishal belirtilerinin başlamasından birkaç gün önce gerçekleşir (Mazzaferro 2020). Virusün fekal yolla saçılımı inokülasyondan 3 gün sonra başlayarak enfeksiyondan sonraki beşinci ve altıncı günler arasında pik yaparak 10 ila 14 gün sonrasına kadar devam eder

(Silvestre 2020). Klinik veya subklinik hastalıktan sonra maksimum 3 ila 4 hafta boyunca saçılım devam edebilmektedir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Dışkı yoluyla viral atılımın akış şemasını aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Dışkı ile virus atılımının akış tablosu

Köpeklerde CPV-2'ye karşı aşı geliştirilmeden önce şekillenen miyokardit enfekte hayvanlarda yaygın bir ölüm nedeni olup günümüzde nadiren de olsa halen görülmektedir (Mazzaferro 2020). Maternal antikorların bu dönemde yavruları koruması ve yaygın aşılama nedeni ile virusün ilk ortaya çıkmasından bu yana parvovirus enfeksiyonu ve miyokarditin neonatal komplikasyonlarının insidansı, önemli ölçüde azalmıştır (Sykes 2014).

Gebeliğin erken dönemlerinde CPV-2 varyantları tarafından enfekte olan veya doğumdan sonraki ilk haftalarda enfekte yavru köpeklerde viral miyokardit gelişebilir ve bu da ani ölüm veya konjestif kalp yetmezliği belirtileri ile sonuçlanır (Sykes 2014). Gelişmekte olan miyokardiyal hasar genellikle yaşamın ilk 2 haftasına kadar ortaya çıkarken ishal daha geç şekillenmektedir. Ancak miyokardiyal hasarın klinik belirtileri 2 aylık olana kadar gecikebilir. Bunun nedeni yeni doğan yavrularda hızlı miyosit replikasyonu yaşamın ilk 2 haftasında meydana gelirken bağırsak epitel hücrelerinin gelişim hızı bu süre boyunca daha yavaş seyirli olmasındandır. Bu durum sonraki haftalarda bağırsak epitelinin gelişim sürecinin

hızlanmasına bağılı olarak tersine çevrilir. Bağırsak epitel hücreleri dört haftalıkken aktif olarak çoğalmaya başlar, kalp büyümesi DNA sentezine rağmen, replikasyon olarak değil hipertrofi olarak devam eder ve nükleer kinesis en az 8 haftalık olana kadar devam etmektedir (Odueko 2020).

Köpek parvovirusü 4-6 haftalık bağırsak kriptlerinin enterositlerinde daha yüksek mitotik indeks, hücre bölünmesi ve replikasyon oranına sahiptir. Bunun nedenleri arasında bu sürede yavruların sütten kesilmesi ve yeni beslenme programlarına bağılı bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerdir. Bu dönem köpek yavrularını enfeksiyona karşı daha duyarlı hale getirir (Odueko 2020).

Bağırsak kriptlerinin germinal epitellerinde replike olarak hematojen yolla bağırsak mukozasına ulaşan virus, villus kaybını takiben ince bağırsak viral proliferasyonu, villus küntleşmesi ve atrofiyle birlikte geniş epitel nekrozuna neden olur (Stander ve ark. 2010; Mazzaferro 2020). Bağırsak mukozal bariyerin bozulması ve villöz atrofi sonrasında malabsorpsiyon meydana gelir (Mylonakis ve ark. 2016). Malabsorpsiyon ve artmış bağırsak geçirgenliği gastrointestinal sistemin sekonder bakteriyel enfeksiyonlarına, bakteriyel translokasyon, bakteriyemi ve nihayetinde endotoksemiye neden olabilmektedir ve bunlar hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynar (Sykes 2014). Bu da ishal ve kusmaya, şiddetli dehidrasyona / hipovolemiye, metabolik asidoza (veya alkaloz) ve bakteriyel translokasyona yol açmaktadır (Mylonakis ve ark. 2016). Bu tablonun şiddeti ile de hastanede yatış süreleri arasında güçlü bir ilişki olduğu doğrulanmıştır (Kalli ve ark. 2010). Enfeksiyonun ilerlemesi ile köpeklerde koliform septisemi ve endotoksemi, pıhtılaşma bozuklukları, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gerçekleşebilmektedir (Mylonakis ve ark. 2016). Yavru köpeklerde eritema multiforme, lökoensefalopati ve porensefali nadir bulgulardandır (Mazzaferro 2020).

Yine utero enfeksiyonlarında serebellar hipoplazi, nadiren de olsa şekillenebileceği için konjenital serebellar hastalığı olan yavru köpekler için CPV enfeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan serebellar hipoplazi FPV ile enfekte olmuş yavru kedilerde daha yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (Schatzberg ve ark. 2003; Sykes 2014). Neonatal yavrularda CPV'e bağılı histolojik lezyonlar beyin, karaciğer, akciğerler, böbrekler, lenfoid dokular ve gastrointestinal mukozada kanama ve nekroz ile karakterizedir. İntranükleer inklüzyonlar vasküler endotelyum, kalp, akciğerler,

karaciğer, böbrekler, adrenal korteks ve gastrointestinal sistemde bulunmaktadır (Lenghaus ve Studdert 1982).

Parvoviral enteritisli yavrularda mukozal hasar ve lokal immun sistemin zayıflamasına bağlı olarak gelişen mukozal kandidiyaz da tanımlanmıştır. Mukozal kandidiyaz ateş, uyuşukluk, iştahsızlık, kusma, ishal, hızlı dehidrasyon ve karın ağrısı gibi non-spesifik klinik belirtilere yol açar. İshal genellikle sulu, kötü kokulu ve kan izleri ile taze kan içerebilir. Yine askarid enfestasyonu CPV enfeksiyonu ile birlikte seyredebilir ve klinik olarak etkilenen köpeklerin kusma içeriğinde parazit gözlenebilir. Köpek parvoviral enteritisi olan köpeklerde, azalmış antitrombin aktiviteleri ve uzun süreli aktiveye bağlı parsiyel tromboplastin zamanı, artmış tromboelastografi maksimum genliği ve artmış fibrinojen konsantrasyonları sonucunda düzensiz pıhtılaşma görülmektedir (Sykes 2014). Tromboelastografi, köpeklerde hiperfibrinojen aktivitesinin belirlenmesine yardımcı olabilir (Otto ve ark. 2000). Bu da pek çok vaka için sekonder bakteriyemi ve çoklu organ yetmezliğini göstererek prognozu belirlemektedir (Sykes 2014).

2.1.3.Klinik Bulgular

Hastalığın klinik seyri virus yüküne bağlı olarak değişmektedir. Klinik belirtiler genellikle enfeksiyondan 3 ila 5 gün sonra gelişir ve tipik olarak 5-7 gün sürer (Nandi ve Kumar 2010). Yavruların yaşı, bağışıklık durumu ve cinsiyeti ile virus yükü, maruziyet yolu ve suşun virülansına bağlı olarak hastalığın seyri değişkenlik göstermektedir (McClure 2012).CPV ile enfekte köpekler enteritis ve miyokardiyal yetmezlik olmak üzere iki klinik görünüme sahip olabilirler (McClure 2013).

Doğumdan hemen önce veya hemen sonra CPV ile enfekte olan yavrularda interstisyel miyokardit ve ölümcül konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (Bloom ve Kerr 2006). Miyokardiyal enfeksiyon sıklıkla kalp yetmezliği veya 3 ila 4 haftalıkken ani ölüm ile ilişkilidir. Yeni doğanlarda ve deneysel olarak CPV-2 ile enfekte olmuş yavrularda sırasıyla kardiyomiyosit nekrozunun ilerlemesi ve kardiyomiyosit kaybı, enflamasyon, viral inklüzyonlar ve fibrozis görülmektedir (Ford ve ark. 2017). İshal genellikle şekillenmez, çünkü virus en yoğun hücre bölünmesine sahip kalbin kas hücrelerinde hızla çoğalmaktadır.

Üç aylıktan küçük yavrularda ise ölümden ziyade kardiyak sendrom veya miyokardite neden olabilmektedir (Nandi ve Kumar 2010).

CPV enfeksiyonunun miyokarditis formu genç yavrularda maternal antikor üretimini teşvik eden aşılama protokolleri nedeniyle günümüzde nadiren görülür (McClure 2013). Miyokarditli yavru köpeklerde taşipne gözlenebilir ve konjestif kalp yetmezliğinin sonucu akciğer sesleri artabilir (Sykes 2014). Miyokardit, akut zayıflık, senkop, egzersiz intoleransı, solunum güçlükleri ve / veya abdominal distansiyon gibi spesifik olmayan klinik belirtilerle karakterizedir. Aritmiler veya sol veya sağ taraflı konjestif kalp yetmezliği potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlardır (Molesan ve ark. 2019).

Enteritis ise parvovirus enfeksiyonunun en yaygın semptomudur ve 12 aya kadar olan köpeklerde gözlenebilir (Er ve Ok 2015). Patolojik bulgular jejunum ve ileum ile sınırlıdır ve hastalığın ciddiyeti, epitelin nekroz derecesi ile doğru orantılıdır (Bloom ve Kerr 2006). Klinik bulgular başlangıçta depresyon/laterji, iştahsızlık, hemorajik ya da hemorajik olmayan diyare, kusma, dehidrasyon, mukozal solgunluk, uzayan kapillar dolum zamanı, ateş ve hipotermidir (Kalli ve ark. 2010). Titreme ve nöbet gibi nörolojik belirtiler de görülür. Bu klinik bulgular dışında nadiren de olsa parvoviral enteritisli köpeklerde klinik eritema multiforme, generalize kutanöz, mukozal ülserasyon, kulak kepçesi ve pençelerde şişme gözlenebilmektedir (Woldemeskel ve ark. 2011).

Şiddetli CPV enfeksiyonunda ölen yavruların çoğunda sekonder olarak şekillenen akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) akciğerler ve/veya karaciğer örneklerinde *Escherichia coli* ile uyumlu patolojik bulgular bildirilmiştir (Prittie 2004). Ayrıca, *salmonellae*, *clostridia* ve *camphylobacter* türleri de ikincil bakteriyel enfeksiyonlara neden olarak doğrudan septisemi ve/veya endotoksemiye neden olmaktadır (Prittie 2004). Endotoksin (Lipopolisakkarit-LPS) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), enfekte yavruların kanında ölçülebilir miktarlarda bulunur ve artan TNF- α aktivitesi ile ölüm oranı arasında önemli bir ilişki vardır (Schoeman ve ark. 2013).

Köpeklerde CPV şekillenen yavruların günlük ultrasonografik muayenesi, hastalığın zaman içindeki olumlu/olumsuz ilerlemesini daha iyi anlamak için kullanılabilir. CPV enteritisinin göstergesi olarak kabul edilen tipik ultrasonografik değişiklikler arasında sıvı dolu, atonik ince ve kalın bağırsaklar, belirsiz duvar katmanları ve düzensiz lümenal-mukozal yüzeyler veya bunlar olmaksızın duodenal ve jejunal mukozal tabaka incilmesi, yaygın

duodenal ve / veya jejunal hiperekoik mukozal beneklenme, duodenal ve / veya jejunal olukların gözlenmesidir. Bu şekildeki yaygın bağırsak lezyonları ultrasonografi ile saptanabilir (Stander ve ark. 2010).

Bağırsak lezyonlarına ek olarak gözlenen diğer postmortem bulgular arasında göğüs girişinden hava yolları ve bronşlara kadar akciğer ödemi gösteren serösanginöz sıvı ve köpüklü eksudat (Fatin ve ark. 2020), akciğerde peteşiyel ve ekimotik kanamalar, timusda yaygın hemorajik alanlar mevcuttur (Fagbohun ve ark. 2020). Ayrıca kalp miyokardiumun da düzensiz beyazımsı plaklar görülebilmektedir (Fatin ve ark. 2020).

2.1.4.Laboratuvar Bulguları

2.1.4.1.Hemogram Bulguları

Köpeklerin parvoviral enteritisi için toplam beyaz kan hücresi sayımı ve nötropenin varlığı ayırt edici bir özellik olarak kabul edilmiştir (Mazzaferro 2020). Nötrofiller beyaz hücreler içerisinde sayıca en çok olanlardır. Bunlar virusler ve bakteriler gibi patojenik ajanların yok edilmesinden sorumludur (Silvestre 2020). Nötropeni ve/veya lenfopeniye bağlı lökopeni, kemik iliği öncüllerinin harabiyeti, lenfoid dokuların tükenmesi ve nötrofillerin hasarlı gastrointestinal dokulara göçü ve burada tutulması nedeniyle CPV'de öne çıkan hematolojik anormallik olarak kabul edilir. Hastalıktan ölen yavruların toplam lökosit sayısı genellikle 1030 hücre / μ L'ye eşit veya daha azdır (Greene 2012) ve lökopeninin varlığı hastalığın şiddeti ile orantılıdır (Sykes 2014; Silvestre 2020). Klinik tablonun şekillenmesinin ilk üç gününde lenfositopeni, monositopeni ve eozinopeni görülmektedir. (Greene 2012).

Lenfopeninin bir diğer nedeni ise viral replikasyonun ve hücrel nekrozun ağırlıklı olarak lenf düğümlerinin germinal merkezlerinin ve timus korteksinin bölünen hücrelerinde meydana gelmesindendir (Bloom ve Kerr 2006). Ayrıca timusun germinal merkezinde yüksek mitotik indeks nedeniyle meydana gelen değişiklikler sonucunda timüs korteksinde yaygın lenfositoz birikimi de tam kan sayımında lenfosit sayısının düşmesine neden olur (Odueko 2020).

Anemi, trombositopeni veya trombositoz, pansitopeni, nötrofilik lökositoz ve monositoz da diğer hematolojik anormallikler arasında sayılabilir (Mylonakis ve ark. 2016; Alves ve ark.2020). Pıhtılaşma disfonksiyonu bağımsız olarak ölümle ilişkilendirilmiş olsa da, trombositopeninin iyi bir sepsis belirteci olup olmadığı halen tartışmalıdır (Alves ve ark. 2020).

2.1.4.2.Serum Biyokimyası Bulguları

Köpeklerde parvovirus enfeksiyonuna bağlı serum biyokimyasındaki değişiklikler nonspesifiktir. Ancak klinik tablonun şiddeti ile ilişkili hipoglisemi, hipoproteinemi ve hipoglobulinemi görülebilir (Castro ve ark. 2013; Mylonakis ve ark. 2016; Surendhar ve ark. 2018). Aynı zamanda yetersiz beslenme, sepsis ve / veya stres ile indüklenen katekolamin salınımı, hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormalliklerine de neden olabilmektedir (Mylonakis ve ark. 2016).

Hipoalbuminemi özellikle sepsis sırasında karaciğer fonksiyonu için spesifik olmayan bir parametredir. Çünkü artmış vasküler geçirgenlik ve akut faz protein üretimi de albumin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bu durumda hypoalbuminemi bir hepatik fonksiyon belirteci olarak daha az spesifik olup gastrointestinal protein kaybının bir göstergesi olabilir. Alkalın fosfataz (ALP), kolestaza bağlı sepsis sırasında artar ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla doğrudan ilişkili değildir (Alves ve ark. 2020). Yine köpek parvovirusun da gözlenen total kolesterol ve HDL seviyelerindeki azalma ile trigliserit seviyelerindeki artışlar hospitalizasyon sonraki 24-48 saatte meydana gelen mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Schoeman ve ark. 2007; Greene 2012).

CPV'de prognozunu belirlemede akut faz proteinlerinden yararlanılabilir (Mylonakis ve ark. 2016). Rutin biyokimyasal analizlerin bir parçası olan C-reaktif protein, parvoviral enteritisli köpeklerde mortalitenin güçlü bir öngörücüsüdür (Kocaturk ve ark. 2010; Kocaturk ve ark. 2015; Mylonakis ve ark. 2016). Plazma sitrülün konsantrasyonu insanlarda total enterosit kütlelerinin güvenilir bir belirtecidir ve yaygın ince bağırsak hastalıklarında belirgin şekilde azalır. Parvoviral enteritisde plazma sitrülün konsantrasyonunda önemli bir düşüş gözlenmesine rağmen diğer birçok gastrointestinal hastalıklar ve bağırsak dışı hastalıklarda da

(böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi) bu düşüş gözleendiği için prognostik değere sahip olmayabilir (Dossin ve ark. 2011).

Hastalığın patofizyolojisinin ayrılmaz bir parçası olan endotoksin ve proinflatuar sitokinler güçlü inflamasyon araçlarıdır ve hemostazın sistemik aktivasyonuna yol açarlar (Whitehead ve ark. 2020). Nadir olarak hemorajik belirtilerin yanı sıra, subklinik trombositopeni vasküler geçirgenliği etkileyebilir ve bu da virusün damar dışı yayılmasını artırabilir. Parvoviral enteritisli yavrularda yaygın intravasküler koagülopati (DIC) olmaksızın pıhtılaşma artışının, endotel hücreleri üzerindeki endotoksin veya sitokin aracılı prokoagülan etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir (Otto ve ark.2000). Gastrointestinal sistem yoluyla antitrombin (AT) kaybı ve endotoksin aracılı koagülasyon aktivasyonu sonucu AT tüketimi, hiperfibrinojeneminin CPV enteritisinde görülen pıhtılaşma artışına katkı sağlamaktadır (Goddard ve Leisewitz 2010). Endotoksine ilk yanıt, pıhtılaşmanın aktivasyonudur. İnflatuar yanıt ilerledikçe, sistemik pıhtılaşma artışı, DIC olarak tanınan fulminant kanama belirtileri ile hipokoagülabileteye ilerleyebilir (Otto ve ark. 2000). DIC, septik kaogülasyon, viremi, parazitik enfeksiyon, şiddetli doku hasarı, toksikasyon, damar içi hemoliz, otoantikör, hepatit, pankreatit ve neoplazma nedeniyle de gelişebilir. DIC'li köpeklerde PT (protrombin zamanı) ve APTT'de (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzamalar, AT-III aktivitesinde ve trombosit sayısında azalma görülmektedir. Parvoviral enteritisli köpeklerde PT ve APTT'de uzama, D-dimer'de artış ve AT-III seviyesinde azalma görülmektedir (Ok ve ark. 2015).

2.2.Kardiyak Biyobelirteçler

Köpek parvoviruslerinin enteritis formunun yanı sıra özellikle aşılammamış annelerden doğan veya erken neonatal dönemde etkene maruz kalan yavru köpeklerde parvoviral miyokardit formu gözlenebilmektedir. Farklı yaş gruplarında görüldüğüne dair kaynaklar bulunmasına rağmen genellikle 3 aydan küçük yavru köpeklerde gözleendiği ve subklinik enfeksiyon olarak ölümlere neden olduğu ifade edilmekle birlikte enteritis formu ile birlikte de gözlenebilmektedir (Bloom ve Kerr 2006; Nandi ve Kumar 2010). Özellikle enteritis ile birlikte şekillenen miyokarditis olgularının belirlenebilmesi amacı ile yeni kardiyak biyobelirteç arayışları CPV için devam etmektedir. Kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde

miyokard hasarları veya kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilgili kalp biyobelirteçlerin, enzimlerinin ve gen ifadelerinin önemi veteriner hekimlikte artmıştır (Hyun 2011).

Veteriner hekimlikte biyobelirteç ifadesi hastalık/sağlık durumundaki değişiklikler ve prognostik durumların ortaya konmasını sağlarken teşhis etkinliği düşük ve patognomik değildir (Köse ve Maden 2013).

Biyobelirteç terimi ilk kez 1989 yılında US National Academy of Sciences Report 'da kullanılmıştır. Yine bu kavram, WHO (World Health Office, Dünya Sağlık Örgütü), AGIT (Avrupa Güvenlik ve İş birliği Teşkilatı) gibi önemli kuruluşlar tarafından da kabul edilmiştir (Akay, 2004). Hastalık riskini öngörme konusunda son yıllarda yapılan aktif araştırma alanlarından biri, kanda tanımlanabilen diagnostik ve prognostik biyobelirteçlerin kullanılmasıdır (Qureshi ve ark. 2012).

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde anemnez, klinik bulgular, biyokimyasal parametreler, kardiyopulmoner oskültasyon, elektrokardiyogram, radyografi, ekokardiyogram ve kalbe özgü CK-MB, cTnI, ve natriüretik peptid gibi bazı spesifik enzimler hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Ok ve ark. 2010; Er ve Ok 2013; Sime ve ark. 2015). Bu nedenle, doğru hastalık teşhisi için bir dizi biyobelirteç potansiyel olarak aynı anda analiz edilmelidir. Son zamanlarda, en sık çalışılan biyobelirteçler endotel disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres, proteoliz ve tromboz gibi aterosklerotik plak gelişimine ve rupturuna neden olan farklı mekanizmalarla ilişkili biyobelirteçlerdir (Qureshi ve ark. 2012).

Kalp kası hücrelerinde (miyosit) bulunan aktif ve devam eden bir pompalama işlevi nedeni ile yüksek oksijen metabolizmasına gereksinim duymaktadır. Kalp kasının (miyokard) yüksek metabolik aktivite göstermesi nedeni ile iskemiye hassasiyeti vardır. Bu sebeple kardiyak belirteçler genellikle miyokardiyal peptid/protein yapıdadırlar. Biyokimyasal belirteçler genellikle non-iskemik kardiyak hasarı göstermesi ve kardiyak hasarın patofizyolojisinin anlaşılması için kullanılır (Özkanlar ve Akçay 2014).

Kardiyak biyobelirteçler, kalp kasında meydana gelen hasarın patofizyolojilerine göre 5 gruba ayrılabilirler. Bunlar aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Kardiyak biyobelirteçlerin patofizyolojilerine göre sınıflandırılması

Miyokardiyal İskemi/Nekroz Biyobelirteçleri	Kardiyak Troponinler, (kTnI, kTnT) Beyin natriüretik peptidi (BNP) N-terminal proBNP (NT-proBNP)cTn ve BNP / NT-proBNP'nin birlikte kullanımı Miyogloblin, Yağ asidi bağlayıcı protein, Glikojen Fosforilaz İzoenzimleri BB, İskemi modifiye albümin, Serbest Yağ Asitleri, Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler, Fosfolipaz izoenzimleri ve Kolin Kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinazın kalp izoenzimi olan CK-MB'dir.
Enflamasyon (Yangı) Biyobelirteçleri	Akut faz reaktanları: C-reaktif protein, Serum amiloid A Oksidatif stres belirteçleri: Myeloperoksidaz, Okside LDL Sitokinler: MCP-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α Metalloproteinazlar: MMP-9, PAPP-A Platelet aktivasyonu belirteçleri: Soluble CD-40 ligand, P-selektin
Hemodinamik Stres Biyobelirteçleri	BNP, ANP
Anjiyogenez (Vasküler Hasar) Biyobelirteçleri	Mikroalbuminüri
Ateroskleroz/Plak İnstabilitesi	Kolesterol, LDL, Trigliserit, Glukoz, HbA

(Kaya 2009; Ok ve ark. 2010; Wang ve ark. 2020)

Bunların dışında halen çalışmaların devam ettiği yeni biyobelirteçler de bulunmaktadır. Bunlardan bazıları Kromogranin, Galektin3, Osteoprotegerin, Adiponektin ve Büyüme farklılaşma faktörü 15'dir. Bunlardan kromo-granin A güçlü negatif inotropik özelliklere ve kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek plazma seviyelerine sahip olan miyokardiyum tarafından üretilen bir polipeptit bir hormondur (Braunwald 2008).

Aşağıda yaygın kullanılan bazı kardiyak biyobelirteçler açıklanmıştır;

2.2.1. Serum Kardiyak Troponin (cTn)

Troponin (Tn), aktin ve miyozini bağlayan, çizgili kas kasılmasını düzenleyen heteromerik regülatuar bir proteindir (Spratt ve ark. 2005; Özkanlar ve Akçay 2014; Basian ve ark. 2016). Kardiyak troponin (cTn) mevcut miyokardiyal hasar / nekrozun en hassas ve

spesifik biyokimyasal belirteci olmasından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir. Sağlıklı bireylerde kardiyak troponine çok az veya hiç rastlanmayabilir. (Thygesen ve ark. 2010; Oyama 2015). Troponin I miyokard hasarının tespitinde kesin bir biyobelirteç olarak kullanılır ve serum cTnI'deki artışlar ayrıca kalpteki morfolojik değişikliklerle de ilişkilidir (Kocaturk ve ark. 2012; Liquori ve ark. 2014; Wang ve ark. 2020).

Troponin kompleks bir protein olup üç farklı formda bulunur. Bunlar TnI, TnT ve TnC'dir. İskelet ve kalp kasında farklı yapı ve fonksiyonlardaki izoformları bulunur. İlk iki protein, TnI ve TnT olarak iki izoform halinde ayrılır bunlar aktif kas tipine (kalp ve iskelet kası) bağlı olarak değişiklik gösterir. Kalbe spesifik cTnI ve cTnT şeklinde adlandırılırlar (Spratt ve ark. 2005; Özkanlar ve Akçay 2014; Oyama 2105; Basian ve ark. 2016; Wang ve ark. 2020).

Köpek serumunda cTnI, 4-6 saatte tespit edilebilir ve indüklenmiş bir travmadan (deneysel miyokardiyal enfarktüs) sonra 10-16 saatte zirve yapar. Serum cTnI'nın indüklenmiş bir travmadan sonra 200 saate kadar yükseldiği bulunmuştur (Basian ve ark. 2016). cTnT seviyesindeki artış, miyokardiyal hasarın derecesi ile nispeten orantılıdır (Tarducci ve ark. 2004). Troponin -70 ile-80 °C'te uzun stabiliteye sahip olduğu ancak, oda sıcaklığı, buzdolabı sıcaklığında veya -20°C de stabil olmadığı bildirilmektedir (Langhorn ve Willesen 2016).

Düşen seri değerler miyokardiyal iyileşmeyi gösterirken, sürekli yükselen değerler devam eden miyokardiyal yaralanmayı gösterir (Oyama 2015). Her ne kadar yüksek cTn miyokardiyal yaralanma için oldukça hassas olsa da bu biyobelirteç düşük bir özgüllük gösteren patoloji tiplerini ayırt etme imkânı sunmaz (Oyama 2013).

cTnI'nin uygulama kitleri ile cTnI konsantrasyonlarının belirlenmesi, köpeklerde parvoviral miyokardit, distemper ve dilate kardiyomiyopatiye bağlı miyokard hasarının hassas belirleyicisi olduğu ifade edilmiştir (Güneş ve ark. 2014). CPV vakalarında yüksek serum cTnI seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilidir (Kocaturk ve ark. 2012).

Sonuç olarak cTnI miyokardiyal hücre hasarı ve nekrozunun iyi bir göstergesidir. Kalp kası yaralanmasına özgü olmasının yanı sıra bu hasarın asıl nedenine özgü değildir. Çeşitli kalp ve sistemik hastalıkları olan köpek ve kedilerde yükselebilmektedir (Oyama 2015).

2.2.2. Serum Natriüretik Peptid Düzeyleri

Natriüretik peptidler yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiştir. Öncelikle insanlar olmak üzere kedi ve köpekler de kan basıncı, elektrolit dengesi ve sıvı hacmini düzenlemede görev alan hormonlardan olan natriüretik peptidler ayrıca kalp hastalıklarının bir göstergesi olarak kullanılan biyokimyasal belirteçlerdendir (Yılmaz ve Kocatürk 2015; Özkanlar ve Akçay 2014).

Bu küçük peptit ailesinin natriüretik, diüretik ve vazorelaksan aktiviteleri ilk olarak sıçanların kardiyak doku ekstratlarında belirlenmiştir. İlk izole edilen tipi atriyal natriüretik peptid (ANP) olup ardından domuz beyninden C-tipi natriüretik peptit (CNP) izole edilmiş ve bunu beyin natriüretik peptidi (BNP) takip etmiştir (Archer 2003; Hyun 2011).

2.2.3. Kreatin Kinaz (CK) ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz (CK), kreatin ve adenosin trifosfat (ATP) kullanarak fosfokreatin oluşumunu katalizleyen kas hücrelerinin sitozol ve mitokondrilerine yerleşmiş olup, kalp kası, iskelet kası ve beyinde bulunur. Kas, kalp veya beyin dokusunda akut hasar veya kronik dejenerasyon meydana geldiğinde CK kan dolaşımına sızar ve serum düzeyleri artar (Kristjansson ev ark. 2016).

CK'nın mitokondriyal ve stoplazmik olarak tanımlanmış izoenzimleri bulunmaktadır. Enzimin sitozolik formu iki alt ünitelerden (M ve B) oluşmakta ve MB formu miyokard dokusunda daha fazla bulunmaktadır. Bu form bir dimer 3 izoenzime sahiptir. Bunlar CK-3 (MM), CK-2 (MB) ve CK-1 (BB)'dir. CK-MM kalp ve iskelet kasında daha yaygın olarak bulunurken, CK-MB miyokardiyumda daha yoğundur (Franco ve ark. 2009; Kaya, 2009; Singh ve ark. 2010; Özkanlar ve Akçay 2014; Yöntem ve ark. 2017). Buna rağmen CK-MB kalbe %100 spesifik olmayıp iskelet kası, akciğer, barsak, dalak, diafram, uterus ve prostat dokularında da bulunmaktadır (Kaya 2009; Özkanlar ve Akçay 2014).

Günümüzde CK-MB testleri kütle troponin testinin mevcut olmadığı durumlarda tercih edilen alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Kaya 2009). Miyokardiyal hasar genellikle kandaki toplam CK'nın % 5'inden daha yüksek CK-MB seviyelerine neden olur; oysa iskelet kası yaralanması, toplam CK'nın % 5'inden daha düşük CK-MB seviyelerine neden

olur. Sonuç olarak, iskelet kası hasarını kalp hasarından ayırt etmek için yüzde kriterleri (< / > %5) önerilmektedir (Mannem ve ark. 2009).

Kanin parvovirus genç yavrularda enteritise ek olarak kalp kasında miyokardit ve ölüme yol açmaktadır, bu yüzden CK-MB akut miyokarditi saptamak için yararlı biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (Eregowda ve ark. 2020). Yapılan bir çalışmada, CPV-2 ile enfekte köpeklerde CK-MB'nin plazma konsantrasyonları, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Bu çalışma, CPV-2'nin enteritis formu ile enfekte köpeklerde CK-MB aktivitesinin hastalığın şiddeti ile arttığını ortaya koymuştur (Bhat ve ark. 2014).

2.2.4. Miyogloblin (Myo)

Miyogloblin, çok spesifik bir belirteç olmamasına rağmen, miyokardiyal kas hücrelerinde meydana gelen hasardan sonra ortaya çıkan ilk belirteçtir. B-tipi natriüretik peptit (BNP), kardiyak troponin I (cTnI) ve C-Reaktif Proteini (CRP), miyoglobinden sonra salınır ve koroner problemler için spesifik belirteçlerdir (Qureshi ve ark. 2012).

Miyogloblin tespiti için elektrokemilüminesans immünoanalizleri köpeklerden alınan örneklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Adamik ve ark. 2009). Küçük bir protein olan miyogloblin idrarla atılır ve akut böbrek yetmezliği (üremik sendrom) olan hastalarda yüksek düzeyde serum miyogloblin ile karşılaşılır. Bu nedenle, diğer kardiyak biyobelirteçlerin normal seviyelerde olmasına karşın artan miyogloblin miyokard enfarktüsünün göstergesi değildir (Dasgupta ve Wahed 2013).

Parvoviral enteritisli hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubunda Myo düzeylerinde herhangi bir değişim saptanmazken, hasta grubundaki olguların 11 tanesinde artış belirlenmiştir (Bağcı 2019).

2.2.5. Cardiotrofin-1 (CT-1)

Kardiyotrofin-1 (CT-1), ilk olarak 1995 yılında kardiyak miyosit hipertrofisini indükleyen bir sitokin olarak tanımlanan interlökin 6 sitokin ailesinin bir üyesidir. (Pennica ve ark. 1995).

CT-1 kardiyak miyosit hipertrofisini indükler. Miyositlerin mekanik gerilmesi görünüşte CT-1 üretiminin artmasına neden olur ve iskemi, reperfüzyon hasarı ve apoptozdan

korumak için hipoksi ve reperfüzyon varlığında ekspresyonu artar. Ayrıca, aşırı kalp yükü miyosit hipertrofisini aktive eder ve ventriküler genişlemeye neden olan sarkomer üniteleri birbiri üzerine eklenerek miyosit uzunluğunun artmasına neden olur. Akut kalp krizinden 7 gün sonra yükselmiş plazma CT-1 seviyeleri erken miyosit hasarının belirlenmesinde BNP'den daha etkin olabileceği öngörülmüştür (Archer 2003).

Hipertansif kardiyomiyosit ve ventriküler hipertrofi, vasküler düz kas hücresi proliferasyonu, hipertrofisi ve hücre dışı matris üretimi, kardiyak, vasküler ve renal fibrozis ve konjestif kalp yetmezliğinde CT-1'in etkilendiği bildirilmiştir (Gkaliagkousi ve ark.,2014).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da CT-1'in kalp, kan damarları ve böbrek üzerinde güçlü fibrotik etkisi olduğu ve kan basıncından bağımsız olarak kardiyovasküler ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (López-Andrés ve ark.,2012; Yıldırım ve ark., 2019). Böylece CT-1'in kalp yetmezliği ve hipertansiyon gelişimi için umut verici yeni bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır (Hogas ve ark. 2015). İnsan hekimliğinde kullanımı yaygınlaşan CT-1 hakkında köpeklerde henüz bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak insan hekimliğinde ELISA kitleri kullanılarak ölçülebilen (Yıldırım ve ark. 2019) CT-1'in köpekler için üretilmiş ticari ELISA kitleri de mevcuttur.

2.2.6.Galektin-3

Galektinler (Gal) sitoplazmada, çekirdekte, hücre yüzeyinde ve omurgalıların hücre dışı matrisinde bulunan (Kang ve ark. 2018), b-galaktozid bağlama alanlarına sahip lektin protein ailesinin bir üyesidir. Prototip, kimera ve tandem olarak üç alt gruba ayrılırlar. Gal-3 kimera alt grubuna ait tek üyedir (Bivona ve ark. 2016; Kang ve ark. 2018, Klyosov ve ark. 2008). Gal-3, karbonhidrat tanıma alanı yoluyla bir dizi hücre dışı matris proteinleri, karbonhidratlar, nonokolize moleküller ve hücre dışı reseptörler (kollajen IV) ile bağlanarak yangı ve fibrozis gibi birçok patofizyolojik süreçte yer alır (Suthahar ve ark. 2018). Enflamasyonu ve fibrozisi yansıtabilen yeni bir biyolojik belirteç olarak Galectin-3, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon (AF) gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (Filipe ve ark. 2015).

Galektin-3 kalp fibrozu, inflamasyon ve rekonstrüksiyon süreçlerine katılan ve artış gösteren yeni bir biyobelirteçtir (Kang ve ark. 2018). Endotelial ve epitelyal hücreler, aktive

edilmiş mikrogliya, enflamatuar hücreler (çoğunlukla makrofajlar) ve beyin, dalak, mide, kolon, karaciğer, böbrek, kalp, karaciğer, uterus, yumurtalık ve pankreas dahil çeşitli dokularda eksprese edilir. Patolojik durumlarda, Gal-3'ün ifadesi önemli ölçüde artar (Bivona ve ark. 2016; Kang ve ark. 2018). Daha önce yapılan çok sayıda çalışma, galektin-3'ün belirli kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve kanser türleri için tanı veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Dong ve ark. 2018).

Galektin-3'ün, hücre büyümesi, anjiyogenez, karsinogenez, iskemik hasar sırasında hücre sağ kalımının düzenlenmesi ve reaktif türlere karşı hücre savunmasının artırılması, inflamasyon gibi süreçlerde rol oynar. Ayrıca ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyon gösteren miyokardiyal inflamasyon ve fibrozisin kapsamı ile (Bivona ve ark. 2016; Kang ve ark. 2018; Wang ve ark. 2020), sol ventrikül dilatasyonu ile ilişkilidir ve hem akut kalp yetmezliği hem de kronik kalp yetmezliği olan hastaların izlenmesinde yardımcı bir biyobelirteçtir (Zivlas ve ark. 2017; Wang ve ark. 2020)

İnsan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte'de Gal-3 ELISA kitleri ile belirlenmektedir. Kalp, endokrin ve dermatolojik hastalıkları olan köpeklerde dolaşımdaki Gal-3 düzeyleri artar. Ayrıca Gal-3 konsantrasyonunun kardiyak yeniden şekillenme ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmede yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark. 2021).

Kalp fibrozu ile ilişkili olan Gal-3 dilate kardiomyopatili köpeklerde normal köpeklere göre daha yüksektir ve özellikle doku Gal-3 artışları fibroz için iyi bir biyobelirteç adaydır (Sakarın ve ark. 2016). Kalp yetmezlikli köpeklerde artan reaktif interstisyel fibrozis seviyelerinin artan interstisyel Gal-3 seviyeleri ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur (Sabbah ve ark. 2019). Gal-3'ün modifiye edilmiş sitrus pektin (MCP-Gal-3 inhibitör) ile inhibisyonu, reaktif interstisyel fibrozisi tersine çevirmiş ve bu tersine çevirme azalmış Gal-3 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bulgular, hem azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) hem de ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde (HFpEF) reaktif interstisyel fibrozisi yükünü azaltmak için GAL-3 inhibitörlerinin kullanımını desteklemektedir (Sabbah ve ark. 2018).

2.3. Aygıtsal Tanı Yöntemleri

Parvoviral enteritisten etkilenen köpeklerde tanı amaçlı kullanılan radyografi, ultrasonografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) gibi yöntemler ile elektrokardiyografi (EKG) gibi aygıtsal yöntemler spesifik değildir (Mazzaferro 2020; Er ve Ok 2013; Sykes 2014; De Abreu ve ark.2021).

Bu yöntemlerden elektrokardiyogram (EKG), vücut yüzeyinden kalp kasının elektriksel aktivitesini (depolarizasyon ve repolarizasyon) kaydeder ve kalp atış hızı, ritim ve intrakardiyak iletim hakkında bilgi sağlar (Ware 2007). Kalbin aksiyon potansiyelindeki değişiklikleri belirleyip kaydetmek amacıyla vücudun belli bölgeleri üzerine yerleştirilen elektrotların elektrokardiyografa bağlanma işlemine “derivasyon” denir (Atmaca ve Emre 2009).

Derivasyon sisteminde, sağ (negatif) ve sol (pozitif) ön bacak ile sol arka bacak üzerine yerleştirilen bipolar özellikte üç elektrot bulunmaktadır (Tilley ve ark. 2008; Atmaca ve Emre 2009). Frontal düzlem üzerinde bulunan derivasyonlar bir üçgen (Einthoven üçgeni) meydana getirir ve bunlar I, II, III. derivasyonlar olarak adlandırılır (Atmaca ve Emre 2009).

EKG dalga formları, P-QRS-T, kalp kası depolarize edilirken ve sonra repolarize edilirken oluşturulur (Ware 2007). Normal EKG dalga formları çizelge 2.3’de verilmiştir.

Çizelge 2. 3. Normal EKG dalga formları

Normal Ekg Dalga Formları	
P dalgası	Atriyal depolarizasyonu gösterir. Atriyal genişleme derivasyon II de kaydedilen P dalgasının genişliğinde ve yüksekliğinde artışa neden olur. Sağ atriyumun genişlemesi, artmış bir P dalgasını göstermektedir. Sol atriyumun genişlemesi, artmış bir P dalgasını genişliğini veya süresini göstermektedir.
PR-aralığı	AV düğüm boyunca iletimi yansıtır.PR-aralığını uzaması birinci derece AV bloğu temsil eder.
QRS-kompleksi	Ventriküler depolarizasyonu gösterir.
ST-aralığı	Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dönemi temsil eder.
T dalgası	Ventriküler repolarizasyonu gösterir.
QT-aralığı	Toplam ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu süresini göstermektedir.

(Tilley ve ark. 2008; Ware 2011).

Bir elektrokardiyogram için 50 mm / s'de kaydedilen kılavuz çizgilerinin üzerinde her 1,5 saniyede bir dikey zamanlama işareti oluşmaktadır. İki R dalgası arası (R-R aralığı = bir atım) küçük kare sayısını 1500'e bölerek ya da geniş kare sayısını 300'e bölerek dakika atım sayısı (nabız/dk) hesaplanır. Köpeklerde 1 dakikada kalp atım sayısı 60 ila 180 vuruş arasında değişmektedir (Tilley ve ark. 2008).

2.4. Teşhis

Klinik olarak aşılammamış olan parvovirüsli yavru köpeklerde akut başlangıçlı kusma, diyare, depresyon, dehidrasyon, ateş ve lökopeni gibi hastalık bulguları tipik olmasına rağmen, bu bulgular spesifik değildir (Goddard ve Leisewitz 2010). Kanin parvovirüsü, kanin distemper virus enfeksiyonu, diğer köpek viral enteritisi, toksinler, gastrointestinal yabancı cisim, giardiasis ve enterik parazitik enfestasyon, salmonelloz gibi enterik bakteriyel enfeksiyonlar, somon zehirlenmesi hastalığı, pankreatit, hipoadrenokortisizm, yangısal bağırsak hastalıklarından ayırt etmek gerekmektedir (Sykes 2014).

Bu nedenle kesin tanı, klinik ve patolojik anormalliklerin kombinasyonunu ile birlikte enzime bağlı immunosorban test (ELISA), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), elektron mikroskopu, hemagglütinasyon ve virus izolasyonunu içeren çeşitli tespit yöntemleri kullanılarak dışkıdaki veya orofaringeal sürüntülerden virus partiküllerinin tespitine bağlıdır (Mazzaferro 2020; Tabary 2020; Mylonakis ve ark. 2016).

Dışkı örneklerinde ELISA yöntemleriyle pozitif test elde etmek için miligram dışkı başına en az 10^6 kopya DNA içermelidir (Decaro ve ark. 2013). CPV-2c dahil olmak üzere tüm CPV-2 varyantlarını tespit etmelerine rağmen, kitlerin hassasiyetleri ve özgüllükleri değişiklik gösterir (Sykes 2014). Decaro ve ark (2010)'da yaptıkları bir klinik çalışmada ELISA kitinin CPV 2a, CPV-2b ve CPV-2c için sırasıyla % 80.4, % 78.0 ve % 77.0 oranında virus tespit etme kabiliyetindedir (Decaro ve ark. 2010).

Modifiye edilmiş canlı virus (MLV) ile 10 gün içinde yapılan aşılama yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (Decaro ve ark. 2007). Bununla birlikte, köpeklerin önemli bir kısmı, genellikle subklinik enfeksiyon, maternal veya aşıdan türetilmiş antikorlar nedeniyle seropozitif olabileceğinden, pozitif seroloji tek başına aktif CPV-2 enfeksiyonunun tanısı için yeterli değildir (Mykonis ve ark. 2016).

Ayrıca, yakın zamanda aşılanmış klinik bulgu olarak kusma ve ishal belirtileri olan çoğu vaka aşının kendisinden ziyade saha suşu veya diğer gerçek gastrointestinal enfeksiyonlardan da (distemper virus ya da GIS parazitleri) kaynaklanabilir (Decaro ve ark. 2007).

Düşük virus yükü veya bağırsak bariyerini geçen yüksek serum antikor konsantrasyonları da dışkıdaki antijene bağlanarak negatif dışkı sonucuna neden olabilir. Yanlış negatif ELISA sonuçları enfekte köpeklerin gözden kaçmasına sebep olabilmektedir ve bu da ölümlere ve virusün yayılmasına katkıda bulunabilir (Proksch ve ark. 2015). Bu nedenle klinik belirtileri olan her köpek yavrusu için parvovirus için dışkı testi yapılması zorunludur. Dışkı ELISA testi negatif çıkması durumunda yetiştirme kulübelerinde veya barınaklardaki diğer hayvanlarda enfeksiyon şüphesi varsa, PCR ile ek testler düşünülmelidir (Mazzaferro 2020).

2.5. Tedavi

CPV enteriti için semptomatik tedavinin birincil hedefleri sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasıdır (Hall ve ark. 2005; Greene 2012). İkincil hedefi ise sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesidir. Sıvı tedavisi klinik tedavinin en önemli ayağıdır ve kusma ve/veya ishal devam ettiği sürece sürdürülmelidir. CPV enteritisli hastalarda gözlenen asit-baz ve elektrolit düzensizliklerinin düzeltilmesine yardımcı olmak için kristalloid sıvılar kullanılmalıdır. Çoğu hasta normal asit-baz durumuna sahip olsa da kusma içeriğinde HCL kaybının derecesi hipokloremik metabolik alkaloz gelişmesine neden olabilir. Hastanın serum potasyum konsantrasyonuna bakılarak potasyum kayıpları (hipokalemi) hesaplanır ve gerekli miktarda potasyumlu serumlar IV olarak verilir (Mazzaferro 2020). Hipoglisemi de hipokalemi gibi yaygın bir bulgudur ve bunları takviye etmeye yönelik sıvılar seçilmelidir (Greene 2102).

Serum glukoz seviyesi 60 mg/dL'nin altına düşerse, IV dekstroz uygulanmalı, ardından kristalloid sıvılara %2,5 ila %5 dekstroz eklenmelidir (Mazzaferro 2020). Serum albümin konsantrasyonu 20 g/l'nin altına düşerse plazma veya kolloid (dekstran 70 veya hetastarch) sıvılar tercih edilir (Hall ve ark. 2005).

Antimikrobiyal ajanlar etkenlerin bağırsak epitelinden dolaşıma girmesine izin veren şiddetli hasar ve periferik nötropeni sonucu oluşabilecek sepsis riskini önler (Greene 2102). Hayvan ateşli veya şiddetli nötropenik ise antibiyotik uygulaması gereklidir. Nötropenik ancak ateşsiz vakalarda birinci nesil sefalosporin en uygun seçimidir (Hall ve ark. 2005).

Parvoviral enteritisli köpeklerde en sık karşılaşılan bakteri, *Escherichia coli* ve *C. Perfringens*'dir. Bu sebeple septik şoktaki hayvanlar için en iyi antibakteriyel spektrum (gram-negatif aerobik ve anaerobik bakteriler için) penisilin ve aminoglikozid kombinasyonu ile sağlanır (Hall ve ark. 2005; Greene 2012). Bir β -laktam antibiyotik (ampisilin, 20 mg / kg IV olarak her 8 saatte bir) veya bir β -laktamaz dirençli penisilin (amoksisilin klavulat, 20 mg / kg IV) ile bir aminoglikozid (amikasin , 20 mg / kg IV, IM olarak veya köpek rehidrate edildikten sonra 24 saatte bir subkutan olarak; maksimum 5 gün süreyle kullanıldığında) etkili olur (Goddard ve Leisewitz 2010). Aminoglikozid gibi nefrotoksik bir ilaç verilmeden önce hasta tamamen rehidrate edilmelidir. Aminoglikozitlerin nefrotoksitesinin bir sorun olması durumunda, istenen spektrumu elde etmek için tek tedavi alternatifi parenteral üçüncü nesil sefalosporinlerdir (Greene 2012). Trimetoprim/sülfadiazin kombinasyonu 15-30mg/kg dozda 24 saatte bir SC olarak verilebilir (Greene 2012, Sarpong ve ark. 2017). Bununla birlikte, bakterisidal bir antibiyotik tedavisinin endotoksin salınımını artırabileceği ve sistemik inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebileceği olasılığı mevcuttur. Metronidazol (10 güne kadar her 12 saatte bir ağızdan 15-20 mg / kg), protozoaların olduğu durumlarda endikedir (Goddard ve Leisewitz 2010).

Antiemetik ilaçlı sıvı kaybını azaltmaya ve enteral beslenmeyi teşvik etmeye yardımcı olur. Metoklopramid hidroklorür ve proklorperazinin kalıcı kusması olan çoğu köpekte faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Greene 2012). Metoklopramid hidroklorür 1 mg/kg dozunda 24 saat aralıkla sabit hızlı infüzyon olarak verildiğinde etkilidir. H₂, reseptör antagonistleri ve sukralfat gibi mide koruyucular gastritis ve özofajit varsa endikedir (Hall ve ark., 2005). Kanin parvoviral enteritisinin tedavisinde bağırsak hareketliliğini değiştirmek için ilaç tedavisi nadiren önerilmektedir (Greene 2012). Eşzamanlı bağırsak parazitlerini tedavi etmek için geniş spektrumlu antelmintikler, kusma kesildiğinde uygulanmalıdır (Hall ve ark. 2005).

Yiyecek ve sıvı alımının durdurulması, parvovirus enteritis dahil gastrointestinal hastalıkların tedavisinde önerilmesine rağmen bazı kaynaklar bunun gerekli olmadığını öne

sürmektedir. Kanin parvoviral enteritisli köpekler, tedavinin ilk gününden başlayarak nazo ösefageal tüp yoluyla ya da parenteral beslendiklerinde, iyileşme sürelerinin kısaldığını ve geleneksel olarak önerilen gıda alımının kısıtlanması yöntemiyle tedavi edilen köpeklere kıyasla vücut ağırlıklarını korudukları bildirilmiştir (Greene 2012 ; Öcal ve Ünsüren 2009).

Kanin parvoviral enteritisinin ilk aşamasında spesifik antiviral antikorlarla pasif bağışıklığın uyarılması önerilmektedir. Bu uyarı, enfeksiyonu önleyebilir, klinik hastalığın şiddetini azaltabilir ve virusün ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir. Örneğin; CPV durumunda, anti-CPV antikorunun (hiperimmun serumlar) parenteral uygulaması, bağırsak da virusü replikasyonuna karşı koruma sağlar. Hiperimmun serumlar hem koruyucu hem de tedavi edici olarak kullanılmaktadır (Bloom ve Kerr 2006). Bunun dışında spesifik hiperimmün plazma transfüzyonunu (pasif antikor) veya antiendotoksin serumlarının uygulanması mortaliteyi ve hastanede kalış süresini azaltırlar ancak tedavi maliyetleri yüksektir (Greene 2012). Antiendotoksin antikorunda bulunan mevcut antikor at kökenlidir (Septi-serum, Immvac Inc, Columbia, MO) ve anafilaksi veya diğer bazı komplikasyonlara yol açabilir. Endotoksini bloke etmek için köpeklere özgü bir yol ile enflamatuar yanıt uyarılır (Otto ve ark. 1997).

CPV enfeksiyonunun neden olduğu şiddetli nötropenilerin tedavisi için rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) 5 μ g/kg SC veya IV olarak kullanılmış ancak klinik sonuçları değiştirmediği görülmüştür (Mischke ve ark. 2001; Hall ve ark. 2005).

Yine parvovirus ile enfekte köpeklerin tedavisinde grip virusü nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir fosfatın kullanılması önerilmiştir (Savigny ve Macintire 2010). Doğal enfekte hayvanların hastanede kalış süresi ve vücut ağırlıklarında değişim gözlenmesine rağmen CPV'de kullanımının gerçek bir faydası olmadığı sonucuna varılmış (Savigny ve Macintire 2010). ve muhtemelen etkinin bağırsak bakterileri üzerinde olabileceği düşünülmüştür (Greene 2012).

Deneyssel ve doğal parvovirus enfeksiyonu olan köpekler, hastalığın erken (enfeksiyondan 4 gün veya daha az) döneminde başlanarak yüksek doz intravenöz (IV) (2.5 x 10⁶ birim / kg) rekombinant kedi interferonu (IFN- ω) ile tedavi edilmiştir (Greene 2012). rFeIFN- ω ile tedavi de kusma ve iştahsızlık bulguları düzelmiştir. Bu sonuçlar rFeIFN- ω 'nın, köpeklerde CPV-2 enfeksiyonunun neden olduğu ciddi enteriti (Ishiwata ve ark. 1998) ve mortalite oranlarını azaltabileceğini göstermektedir (Mari ve ark. 2003).

Parvoviral enteritinin neden olduğu gastrointestinal kan kaybının bir sonucu da ciddi derecede anemidir. Gerekli görüldüğü takdirde tam kan transfüzyonu bu yavrulara faydalıdır. Hipoproteinemi olan yavrularda tam kan transfüzyonu uygulanabilir. Ancak eritrosit gerekmiyorsa plazma transfüzyonu daha uygun bir tedavi seçeneğidir (Greene 2012).

Glukokortikoidler ve flunixin meglumin, erken sepsis veya endotokseminin tedavisinde faydalı etkilere sahip olabilir. Ancak bu ajanlar dehidratasyon düzeltilene kadar kullanılmamalı ve tekrarlanan dozlar verilmemelidir (Greene 2012).

Köpeklerde parvoviral enteritisin ilk 3 ila 4 gününü atlatan yavrular 1 hafta içinde hızlı bir iyileşme sağlar. İkincil sepsis veya diğer komplikasyonları geliştiren ağır hasta yavrular, uzun süre hastanede kalmayı gerektirebilir (Greene 2012).

2.5.1.Fekal Transfaunasyon ve Probiyotik Takviyesi

Dışkı mikrobiyota transplantasyonu, CPV'in neden olduğu akut hemorajik diyare de hayatta kalan yavrularda koruyucu bariyer işlevi görerek bağışıklık düzenleme ve gastrointestinal hareketlilik dahil olmak üzere çok çeşitli faydalar sağlamaktadır. Hatta daha hızlı klinik iyileşme ve hastanede kalış süresinin azalma görülmektedir. Bu işlem sağlıklı donör bir köpekten alınan 10 g dışkının 10 mL steril % 0.9 tuzlu su ile seyreltilerek CPV enteritisli yavrulara rektal yolla uygulanmasını içermektedir. Böylece ishalin daha erken bittiğini, hastanede kalış süresinin azaldığını ve sağ kalımın arttığı ortaya konulmuştur (Pereira ve ark. 2018).

Dışkı mikrobiyomunun desteklenmesini sağlayan bir diğer uygulama ise probiyotik takviyeleridir. CPV'li yavrulara probiyotik ilavesi ile kusmada azalma ile iştahın artırılması ve ishalde azalma ile fekal skorlamada iyileşme gibi olumlu klinik bulgular görülmüştür (Mazzaferro 2020). Özet olarak tedavide probiyotik kullanımı, tedavi başarısını artırabilir ve iyileşme sürecini hızlandırabilir (Arslan ve ark. 2012).

2.6.Korunma

Köpek yavrularını parvoviral enteritisten korumanın tek yolu aşılama ve bu sürecin de en önemli basamağı risk altındaki yavruları etkene maruz kalmaktan korumaktır. Risk

altındaki yavruların aşı takvimi tamamlanana kadar diğer köpekler ile teması önlenmelidir. Barınaklar ve veteriner hastanelerinde çalışan personel, temas edilen her hastadan sonra dikkatli bir şekilde ellerini yıkamalı ve yeni eldiven takmalıdır (Mazzaferro 2020).

Kanin parvovirus ile subklinik enfekte vahşi ve evcil köpekler özellikle barınaklar veya yetiştirme ünitelerinde ve kalabalık veya sağlıklı koşullar altında yaşayan diğer köpekler için potansiyel bir enfeksiyon kaynağı oluşturabilir (Tupler ve ark. 2012). Diğer taraftan termometreler, stetoskoplar, sıvı pompaları, masalar, kafesler ve yatak takımları, aletler ve temas edilen çevre virusün duyarlı olduğu %0,75 sodyum hipoklorit çözeltisi ile temizlenmelidir (Cavalli ve ark 2018). Herhangi bir ishallerli hastada dışkı ELISA sonuçları negatif olsa bile, çapraz kontaminasyonu ve enfeksiyonun yayılmasını önlemek için hasta muayenesinde tek kullanımlık eldiven, kepek ve önlük kullanılmalıdır (Mazzaferro2020).

Kanin parvovirus enfeksiyonunda aşılama koruyucu antikorların geliştirilmesi amacı ile yapılmaktadır. Her yaş ve cinsiyetteki köpek ırkları parvovirus ile enfekte olabilir. Ancak 6 ila 16 haftalık yaşlar köpek yavruları için en duyarlı dönemdir (Mylonakis ve ark. 2016). Aşılanmış dişi köpeklerden doğan ve kolostrum alan yavruarda pasif bağışıklık mevcuttur (Mila ve ark. 2014).

Ancak anneden alınan maternal antikor miktarı düşükse yavrudaki antikor miktarı hızlıca tükenir. Aşılama, maternal antikorun azaldığı süre içerisinde belli aralıklar ile uygulanarak doğuştan gelen bağışıklığı uyardırmaya yöneliktir. Bu sebeple yavru köpeklerde enfeksiyonu önlemeye yardımcı olmak üzere yapılan aşı uygulamalarının zamanlaması önemlidir. Özellikle 49 ve 69. günler arasında ilk aşılamaların yapılması uygun görülmektedir (Mazzaferro 2020).

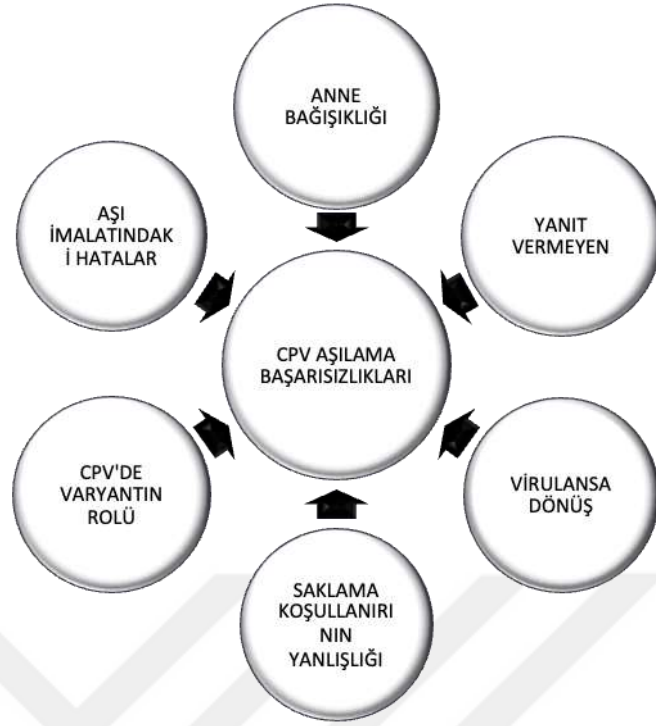
Mevcut aşılama kılavuzları, yüksek titreli, modifiye edilmiş canlı aşılar kullanılarak 6 haftalık yaşta başlanmasını ve 16 haftaya kadar her 3 ila 4 haftada bir tekrarlanmasını önermektedir. Virus maruziyetinin arttığı toplu barındırılan köpekler için 4. hafta ila 18/20. haftalar arasında aşılama önerilebilir (De Cramer ve ark. 2011). Mevcut aşılar, CPV-2, CPV-2b ve CPV-2c suşlarına karşı koruyucu bağışıklık sağlamaktadır (Siedek ve ark 2011; Mazzaferro 2020) ve tek bir doz aşılama bile CPV enteritisinin gelişme riskini 2,13 kat azaltabilmektedir (Kalli ve ark 2010).

Aşılama sıklığı tartışmalıdır. Serum antikor konsantrasyonu kaba bir bağışıklık ölçüsü olup ‘pozitif’ bir antikor titresi ile CPV karşı koruma arasında iyi bir korelasyon vardır.

Bununla birlikte, antikorun yokluğu duyarlılıkla ilişkili değildir. Dahası, köpeklerde ve kedilerde antikor titrelerini ölçmek için belirlenmiş güvenilir test standartları yoktur. İki farklı laboratuvara aynı serum örneğinin gönderilmesi sonucunda iki farklı referans aralığı ve oldukça farklı iki antikor titresi ile karşılaşılabilir. Örneğin, bir laboratuvar paroviruse karşı 'pozitif' titreyi $> 1:80$ olarak bildirirken, başka bir laboratuvar $> 1: 5$ değerini 'pozitif' olarak bildirir. Sonuç olarak test sonuçlarının yorumlanması klinisyen için kafa karıştırıcı olabilir (Hall ve ark. 2005).

Aşılamada Başarısızlıklar ve Nedenleri; hem antikor hem de hücre aracılı bağışıklık tepkilerini uyarabilen, virü lent viruslerle daha sonraki mücadeleye karşı güçlü, uzun süreli bir koruma sağlayan modifiye canlı aşılarının (MLV) kullanımına dayanmaktadır (Day ve ark, 2016 ; Ford ve ark. 2017). Hem modifiye edilmiş canlı hem de inaktive edilmiş CPV2 aşılarının, yavrular da bağışıklama kabiliyetine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, inaktive aşılar, enfeksiyona karşı birkaç ay bağışıklık sağlar iken modifiye edilmiş canlı aşıların 2 ila 3 yıl koruduğu bilinmektedir (Pratelli ve ark. 2001). Ancak, tüm aşı uygulamaları CPV'e karşı aktif bağışıklığın gelişmesiyle sonuçlanmaz ve aşılanmış köpekler CPV enfeksiyonuna ve klinik hastalığa neden olan bağışıklama başarısızlıklarına neden olur (Decaro ve Buonavoglia 2012). Avustralya'da yürütülen bir epidemiyolojik araştırma CPV ile enfekte olmuş köpeklerin %3,3'ünün yavruyken ilk aşılamalarının yapılmış olduğunun ortaya koyulması belirgin bağışıklık başarısızlığının en iyi göstergesidir (Ling ve ark. 2012).

Bağışıklama başarısızlıkları aşıyla veya konakla ilgili olabilir. Aşıyla ilgili başarısızlıkların nedenleri arasında aşı saklama veya uygulama hataları, aşı programlarına uyulmaması ve aşı immünojenisitesindeki başarısızlıklardır (Decaro ve ark. 2007; Altman ve ark. 2017). Konakla ilgili faktörler ise yaş, genetik faktörler ve diğer hastalıklar, beslenme veya bağışıklık durumu ile ilişkilidir (Wiedermann ve ark. 2016).



Şekil 2.2. CPV aşılama sonrasında bağışıklama başarısızlıklarının nedenlerinin şematik gösterimi.

Aşı başarısızlığının diğer önemli nedenlerinden biri de annenin aşı olması/olmaması ve anneden türetilen antikorların varlığı/yokluğudur. Anneden türetilen antikorun yokluğunda zayıflatılmış CPV aşılarının (MLV aşısı) 1 ve 2 dozu ile güçlü bir şekilde bağışıklık oluşmuştur. Koruyucu antikor titreleri, aşılamadan sonraki 2 hafta içinde sırasıyla köpeklerin %98 ve %100 olarak tespit edilmiştir (Litster ve ark. 2012).

Anneden üretilen antikorların titrelerinin yokluğu gibi varlığı da bazen aşı başarısızlığına neden olmaktadır. Kanin parvoviral virus de MDA'nın süt yoluyla pasif transferi de doğumdan sonra en az 38 güne kadar gösterilmiştir. Dolayısı ile devam eden laktojenik bağışıklık CPV enfeksiyonundan korunmaya daha fazla katkıda bulunabilir (Dearo ve ark. 2004).

Diğer taraftan MDA, CPV aşılarının uygulanmasından sonra aktif bağışıklamayı bloke edebilir (Pollock ve Carmichael 1983; Chappuis 1998). Etkileşen MDA titreleri (HI-Haemagglutination inhibition- titreleri > 1:20) olan yavruların aşılama, aşı viral antijeninin

maternal antikorlar tarafından nötralizasyonu nedeniyle serokonversiyon (aşı sonrası antikor oluşumu) eksikliğine neden olabilmektedir. (Pollock ve Carmichael 1983).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2020/04 28 sayılı izin ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Gereç

Bu çalışma H.M.K.Ü Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya MKÜ Veteriner Hayvan Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine CPV enteritis benzeri bulgular ile başvuran ve hızlı test sonucunda CPV spesifik antijeni (+) çıkan köpekler ile sağlıklı ve aşı programı tamamlanmış köpekler dahil edilmiştir.

3.3. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın materyalini yaşları 1 ay ile 1 yaş, canlı ağırlıkları 1,5 ile 10 kg arasında değişen 33 parvoviral enteritisli (deney grubu) ve 8 adet sağlıklı köpek (kontrol grubu) oluşturdu.

Deney grubunu 17 melez, 1 Kangal, 1 Akbaş, 1 Pitbull, 2 Terrier, 1 Pointer, 3 Rotweiler, 1 Golden Retriwer, 1 Belçika kurdu, 1 Sibirya kurdu, 1 Çoban melezi, 1 Kurt melezi, 1 sokak köpeği ve 1 adet Chihuahua ırk köpek oluşturdu. Deney grubundaki köpeklerin 8 tanesi aşısız ve <3 aylık, 15 tanesi aşısız ve >3 aylık, 10 tanesi ise aşı idi. Aşı köpeklerin 4 tanesinin 1. Karma, 6 tanesinin ise 1. ve 2. karma aşıları mevcuttu. Gruplar hasta köpeklerin yaşları ve aşılama durumları göz önünde bulundurularak; 3 aylıktan küçük köpek yavruları, 3 aylıktan büyük köpek yavruları ve karma aşılarının en az bir tanesi yapılmış ancak aşılama programı tamamlanmamış olan ve klinik hastalık tablosu ve pozitif dışkı testi gösteren köpek yavruları olmak üzere üç deney grubuna ayrıldı.

Kontrol grubu ise 1 Cocker, 1 Chow Chow, 1 Pug, 2 Golden, 1 Akita, 2 melez ırkta, aşı programı tamamlanmış (karma aşı ve antiparaziter uygulamaları yapılan) klinik olarak genel muayeneleri yapıldıktan sonra sağlıklı olduğu tespit edilen köpeklerden oluşturuldu.

3.4. Klinik Muayeneler

HMKÜ Hayvan Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen hasta köpeklerin rutin klinik muayenelerinde anoreksi, depresyon, durgunluk, kusma, ishal veya kanlı ishal bulguları gözlemlendi. Dışkıda parazit negatif olup parvoviral enteritisten şüphe edilen köpeklerden dışkı örnekleri alındı. Köpeklerde hastalığın seyrinin henüz 1 ile 3 gün olduğu ve herhangi bir tedavi almadığı tespit edildi. Hasta köpeklerden klinik muayene yapıldıktan sonra kan örnekleri ve EKG kayıtları alındı. Sağlıklı köpekler ise rutin klinik, laboratuvar (hemogram ve biyokimya) ve dışkı muayenelerine ek olarak EKGleri çekilerek kontrol grubuna dahil edildi.

3.5. EKG Kaydının Yapılması

Tüm köpeklerin EKG muayenesi Nihon Kohden Corporation 110.2.140 cihazıyla yapıldı. EKG 50 mm/sn ve 5mm/mv olarak ekstremite derivasyonları (Eindhoven metodu) alındı.

3.6. Dışkı Örneklerinde Antijen Varlığının Belirlenmesi

Rutin klinik muayenelerinde kanine parvovirus enfeksiyonu yönünden şüpheli toplam 33 adet köpekten alınan dışkı örneklerinden hızlı parvovirus antijen belirleme testi (CPV Ag Testi, Elabscience®) uygulandı. 33 köpek CPV antijeni yönünden pozitif bulundu ve deney grubu oluşturuldu.



Şekil 3.1. Pozitif Sonuç



Negatif Sonuç

3.7. Kan Örneklerinin Toplanması

Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerden antikoagulanlı (K_3 -EDTA'lı tüplere) ve antikoagulantsız tüplere kan örnekleri alındı. Serum örnekleri için alınan kanlar 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Kalp biyomarkırları ve rutin biyokimya analizlerinin ölçümünde kullanılacak serum örnekleri ölçüm yapılmaya kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Hemogram ölçümü ise Mindray BC-2800Vet cihazında gerçekleştirildi.

3.8. Tedavi Protokolu

Parvoviral enteritisli köpeklere sıvı-elektrolit, antiemetik, antibiyotik, kanama önleyici, probiyotik, vitaminler, mineral/aminoasit içeren solüsyonlar uygulandı. Sıvı elektrolit tedavisinde günlük 40-60 ml/kg dozunda %0,9 NaCl ve Laktatlı ringer (LaktatlıRinger® İ.E.Ulagay) damar içi yolla verildi. (Animar® , DİF) 30mg/kg dozunda günde 1 kez IM, kusma önleyici olarak metoklopramid (Metpamid®,Sifar) 0,5 mg/kg dozunda günde 2 kez SC ve pantoprazol (Pandev®, Deva) 0,7 mg/kg dozunda günde 1 kez yavaş effüzyon şeklinde uygulandı. Kanama önleyici olarak K vitamini (Fitadinon-K® Provet) 2 mg/kg dozunda günde 1 kez IM veya traneksamik asit (Transamin®, Teva) 250 mg/kg dozunda IM olarak uygulandı. 200 mg/köpek askorbik asit (Tekno-C®, Provet), 50 mg tiamin (Vitamin B1) ile 5 mg pridoksin (Vitamin B6) (Nervit®, Vetaş) günde 1 kez IM olarak, 10 mg demir amonyum sülfat (2 mg aktif demir), 0.025 mg Vitamin B12 (siyanokobalamin), 20 mg Vitamin PP (nikotinamid) ve 0.05 mg kobalt glukonat (0,0065 mg

aktif kobalt) (Fercobsang®, Vetaquinol) her kg canlı ağırlık için 1-2 damla uygulandı. Aminoasit/mineral desteği (Duphalyte®, Zoetis) 10 ml/kg dozunda IV kullanıldı. Gıda alımına başlayan köpeklere yüksek sindirilebilirliğe sahip gastrointestinal hastalıklara özel diyet kullanımı önerildi.

Çizelge 3.1. Parvoviral Enteritisli hayvanların türü, cinsiyeti, aşı durumu, dışkı durumu, bulgular.

	Grup	Hayvan türü	Yaş	Cinsiyet	Aşı	Dışkı(kanlı/normal)
1	<3 ay	Melez	3 ay	Erkek	Yok	İshal
2	<3 ay	Kangal	3ay	Erkek	Yok	İshal
3	<3 ay	Melez	2 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
4	<3 ay	Çoban melezi	2 ay	Erkek	Yok	İshal
5	<3 ay	Melez	1 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
6	<3 ay	Melez	2ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
7	<3 ay	Melez	2 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
8	<3 ay	Melez	1 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
1	>3 ay	Pitbull	7 ay	Erkek	Yok	İshal
2	>3 ay	Melez	4 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
3	>3 ay	Terrier	5 ay	Dişi	Yok	Kanlı İshal
4	>3 ay	Melez	5 ay	Dişi	Yok	Kanlı İshal
5	>3 ay	Melez	4 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
6	>3 ay	Melez	8 aylık	Erkek	Yok	Kanlı İshal
7	>3 ay	Melez	4 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
8	>3 ay	Melez	4ay	Dişi	Yok	Kanlı İshal
9	>3 ay	Melez	4 ay	Erkek	Yok	Kanlı İshal
10	>3 ay	Melez	4 ay	Dişi	Yok	Kanlı İshal
11	>3 ay	Melez	4 ay	Erkek	Yok	İshal
12	>3 ay	Kurt mix	6 ay	Erkek	Yok	İshal
13	>3 ay	Melez	6ay	Erkek	Yok	İshal
14	>3 ay	Pointer	1 yaş	Dişi	Yok	Kanlı İshal
15	>3 ay	Melez	6ay	Dişi	Yok	İshal
1	Aşılı	Rotweiler	4 ay	Erkek	Karma 1-2,antiparaziter uygulanma	İshal
2	Aşılı	Rotweiler	8ay	Erkek	Karma 1-2,antiparaziter uygulanma	Kanlı İshal
3	Aşılı	Golden	2 ay	Dişi	Karma-1	Kanlı İshal
4	Aşılı	Melez	4 ay	Erkek	Karma 1-2	Kanlı İshal
5	Aşılı	Akbaş	4 ay	Dişi	Karma 1-2	İshal
6	Aşılı	Rotweiler	3 ay	Erkek	Karma 1-2,antiparaziter uygulanma	İshal

Çizelge 3.1 (devam): Parvoviral Enteritisli hayvanların türü, cinsiyeti, aşı durumu, dışkı durumu, bulgular.

7	Aşılı	Belçika kurdu	6 ay	Dişi	Karma-1	İshal
8	Aşılı	Sibirya kurdu	6 ay	Erkek	Karma 1-2,antiparaziter uygulanma	İshal
9	Aşılı	Terier	5ay	Dişi	Karma-1	Kanlı İshal
10	Aşılı	Chihuahua	2,5 ay	Dişi	Karma-1,antiparaziter uygulanma	Kanlı İshal

Çizelge 3.2. Sağlıklı kontrol grubu ırk, yaş, aşılama kayıtları

Hayvan Türü	Yaş	Cinsiyet	Aşı
Cocker	11 ay	Dişi	1.ve2. Karma aşı, kuduz aşısı, bronşin aşısı, antiparaziter uygulama (+)
Chow chow	6 ay	Dişi	1.-2.-3. Karma aşı ve antiparaziter uygulama (+)
Pug	4 ay	Erkek	1.ve2. Karma aşı, kuduz aşısı, antiparaziter uygulama (+)
Golden	4 ay	Erkek	1.ve2. Karma aşı, kuduz aşısı, antiparaziter uygulama (+)
Akita	6,5 ay	Erkek	1.-2.-3. Karma aşı ve antiparaziter uygulama (+)
Melez	6 ay	Erkek	1.-2.-3. Karma aşı ve antiparaziter uygulama (+)
Golden mix	11 ay	Dişi	1.-2.-3. Karma aşı ve antiparaziter uygulama (+)
Golden	4,5 ay	Dişi	1.ve2. Karma aşı, kuduz aşısı, antiparaziter uygulama (+)

3.9.Yöntem

3.9.1.Hemogram

K₃EDTA ‘lı kan örneğinden hemogram Mindray BC-2800Vet cihazında ölçüldü.

3.9.2. Kalp Biyobelirteçleri

Rutin biyokimyasal analizlerin tamamı Siemens (Model: advia 1800), cihazı ile yapılmıştır. Galectin-3 (BT-LAB Cat. No. E0343Ca) ve Cardiotrophin-1 (BT-LAB Cat.No.

E0461Ca) ise ELISA yöntemi ile SPECTROstar Nano (BMG LABTECH) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.9.3. İstatistiksel Analiz

IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılım gösteren parametreler için ANOVA testi uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar $p < 0,05$ için anlamlı kabul edildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise non-parametrik tetslerden p-independent sample-T testi yapıldı. Yine aynı şekilde gruplar arasındaki farklılıklar 4 grup için bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0,0125$ için anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Klinik Bulgular

Çalışmanın deney grubunda anoreksi (23 vaka), durgunluk (22 vaka), depresyon (13 vaka), laterji (12 vaka), kusma (18 vaka), diyare (13 vaka), hemorajik diyare (20 vaka) gözlemlendi. Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerin ırk, yaş ve aşı durumları çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Tedavi sonrası yaşayan 11, ölü 5 ve bilinmeyen 17 vaka bulunmaktadır.

4.2.Hemogram Bulguları

Total lökosit sayısı kontrol grubuna göre deneme gruplarında azalmış ve istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Lenfosit sayısı değişmemesine rağmen, granülosit sayısı kontrol grubuna göre deneme gruplarında azalma eğilimindeydi. İstatistiki olarak anlamlı farklılık ise kontrol grubu ile aşı ve <3 aylık köpeklerde daha belirgindi ($p<0,01$). En belirgin düşüş <3 aylık köpek yavrularında idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm deneme gruplarında monosit sayıları azalmış ve istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

HT değer, <3 ay ve kontrol grubu hayvanlarda birbirine benzerken, >3 ay ve aşı olup parvoviral enteritis teşhisi konulan hayvanlarda daha yüksek ve fark istatistiki olarak anlamlı (< 3 ay ile kontrol grubuna göre anlamlı idi) idi ($p<0,05$). Hematokrit değer ile birlikte RBC ve Hb değerleri ele alındığında bunlar için istatistiki fark gözlenmemesine rağmen aynı gruplarda düşme eğiliminde idi.

<3 aylık köpek yavrularında RDW % artmış ve diğer tüm gruplardan istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Yine bu grupta istatistiki olarak anlamlı fark olmamasına rağmen MCV ve MCH’nin düşme eğiliminde idi.

Diğer çekirdekli hücrelerden olup kan pıhtılaşmasında görevli trombositlerin değerlendirildiği PLT, MPV, PDW ve PCT parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Çizelge 4.1. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin hemogram bulguları

Parametre	<3 ay (n=8) Mean±SD	>3 ay (n=11) Mean±SD	Aşılı (n=9) Mean±SD	Kontrol (n=8) Mean±SD	P-value
WBC (10 ⁹ /L)	6,03±3,11 ^b	8,63±5,65 ^b	5,89±3,45 ^b	13,91±2,52 ^a	0,004
Lenf (10 ⁹ /L)	45,40±22,11	24,35±12,72	34,41±18,83	29,82±15,82	0,094
Gran (10 ⁹ /L)	2,70±1,28 ^c	6,05±3,02 ^{ab}	4,34±2,64 ^{bc}	8,28±2,41 ^a	0,002
Mon (10 ⁹ /L)	0,30±0,28 ^b	0,26±0,22 ^b	0,21±0,10 ^b	0,72±0,25 ^a	0,001
RBC (10 ¹² /L)	6,02±1,19	6,95±1,12	7,25±2,49	5,66±0,64	0,175
HCT (%)	36,84±8,83 ^b	47,70±7,28 ^a	47,06±12,55 ^a	37,75±4,43 ^b	0,027
MCH (pg)	17,40±4,00	21,03±2,38	20,49±3,34	20,28±1,25	0,073
RDW (%)	18,12±1,20 ^a	14,41±1,06 ^b	14,50±2,76 ^b	14,02±1,34 ^b	0,000
PLT (10 ⁹ /L)	485,75±314,83	312,36±181,83	317,88±249,27	334,00±171,76	0,395
PCT (%)	0,35±0,16	0,33±0,15	0,24±0,16	0,29±0,15	0,435
Parametre	<3 ay (n=8) Median(min-max)	>3 ay (n=11) Median(min-max)	Aşılı (n=9) Median(min-max)	Kontrol (n=8) Median(min-max)	P-value
HGB (g/dL)	10,35 (5,90-18,20)	14,30 (11,80-17,50)	14,30 (8,20-41-60)	11,50 (8,90-13,20)	0,176
MCV (fL)	60,05 (51,70-76,50)	69,00 (65-75,80)	65,20 (18,60-75,50)	69,30 (54,10-73,30)	0,363
MCHC (g/L)	27,65 (24,60-34,20)	29,50 (28,70-35,20)	29,40 (15,60-32,10)	29,75 (28,50-36,60)	0,162
MPV (fL)	9,20 (6,30-10,70)	9,90 (7,50-12,80)	9,50 (7,60-17,50)	8,75 (8,30-9,20)	0,070
PDW	15,15 (10,80-16,10)	16,20 (13,60-17,0)	15,70 (8,40-16,70)	16,20 (9,10-17,60)	0,087

4.3.Kardiyak Biyobelirteç ve Biyokimya Bulguları

Galektin-3 ve kardiyotrofin-1 düzeyleri tüm deneme gruplarında kontrol grubuna göre artmış ve bu artış istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB düzeyleri ise >3 ay ve aşılı ve enfekte grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde yükselmişti ($p<0,05$).

Serum kreatin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla <3 ay ve >3 ay olan deneme gruplarında azalmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,01$). Aksine BUN konsantrasyonları tüm deneme gruplarında kontrol grubuna benzerdi. Total protein, albümin, total bilirubin, ALT, AST ve ALP düzeyleri de yine tüm deneme gruplarında kontrol grubuna benzer ve anlamlı farklılık yoktu.

Çizelge 4.2. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin kalp biyobelirteçleri ve biyokimyasal analiz bulguları.

Parametrik	<3 ay (n=8) Mean±SD	>3 ay (n=15) Mean±SD	Aşılı (n=10) Mean±SD	Kontrol (n=8) Mean±SD	P- value
CT-1 (ng/L)	59,61±15,19 ^a	48,09±17,44 ^a	52,02±15,19 ^a	33,43±13,05 ^b	0,015
Gal-3 (ng/L)	15,51±2,67 ^a	13,17±3,06 ^a	13,56±3,85 ^a	9,97±1,69 ^b	0,007
TP (g/dL)	4,78±0,94	4,99±0,50	5,38±0,77	5,00±0,69	0,331
ALB (g/dL)	2,72±0,44	3,02±0,32	3,13±0,35	3,19±0,39	0,055
CK (U/L)	248,00±142,17 ^{ab}	346,43±166,48 ^a	332,33±180,77 ^a	150,07±75,98 ^b	0,029
CK-MB (U/L)	329,00±200,65 ^{ab}	527,70±246,79 ^a	460,69±304,83 ^a	156,27±99,13 ^b	0,006
Non- Parametrik	<3 ay (n=8) Median (min- max)	>3 ay (n=15) Median (min- max)	Aşılı (n=10) Median (min- max)	Kontrol (n=8) Median (min- max)	P- value
Creatinine (mg/dL)	0,31 (0,12-0,87 ^b)	0,40 (0,15-0,68) ^b	0,53 (0,33-1,13) ^{ab}	0,74 (0,38-0,94) ^a	0,005
BUN (mg/dL)	14,50 (8,0-89,0)	14 (8,00-40,0)	21,5 (11,0-39,0)	16,50 (10-24)	0,221
TBIL (mg/dL)	0,04 (0,01-0,05)	0,06 (0,02-0,11)	0,07 (0,04-0,25)	0,04 (0,02-0,18)	0,073
ALT (U/L)	42 (11-114)	27 (7-85)	38,19 (11-83)	22 (12-40)	0,151
AST (U/L)	23,00 (9-54)	31 (11-89)	31 (11-174)	23 (15-32)	0,236
ALP (U/L)	166,5 (124-231)	166 (120-258)	169,5 (66-860)	12105 (24-285)	0,254

4.4.EKG Bulguları

<3 aylık deney grubunda nabız sayısı artmış ($p<0,01$), QT ve QT/QTc oranı ($p<0,01$) ise azalmıştı. Bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlı idi.

Bunun yanı sıra yine <3 aylık deney grubunda PR aralığının süresi azalmış, >3 aylık deney grubuna benzer, fakat aşılı olup parvoviral enteritis olan grup ve kontrol grubundan farklı idi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Bu değerler dışında aşağıda verilen P dalgasının amplitütü ve süresi, QRS axis ve QRS süresinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çizelge 4.3. Sağlıklı ve parvoviral enteritisli köpeklerin EKG bulguları.

Parametrik	<3 ay (n=8) Mean±SD	>3 ay (n=9) Mean±SD	Aşılı (n=8) Mean±SD	Kontrol (n=8) Mean±SD	P-value
Vent Rate (bpm)	201,29±22,07 ^a	165,67±17,13 ^b	167,50±25,00 ^b	154,57±18,40 ^b	0,003
PR int (ms)	72,57±7,07 ^b	88,89±11,41 ^{ab}	95,43±30,74 ^a	100,29±15,59 ^a	0,009
P amp (mv)	0,19±0,09	0,19±0,06	0,15±0,09	0,12±0,08	0,281
QRS axis	52,86±26,41	56,67±24,97	39,38±30,37	43,14±37,04	0,619
QT/QTc (ms)	0,85±0,03 ^b	0,91±0,02 ^a	0,91±0,04 ^a	0,93±0,04 ^a	0,001
QRS (ms)	47,00±11,04	51,83±8,52	51,70±9,77	50,00±9,73	0,650
QT (ms)	167,10±13,84 ^b	196,42±8,43 ^a	183,30±16,08 ^a	190,29±22,21 ^a	0,001
Non-Parametrik	<3 ay (n=8) Median (min-max)	>3 ay (n=9) Median (min-max)	Aşılı (n=8) Median (min-max)	Kontrol (n=8) Median (min-max)	P-value
P dur (ms)	47 (42-53)	54,0 (47-81)	52 (41-145)	66,50 (43-112)	0,427

5.TARTIŞMA

Köpek parvovirusü (CPV) gelişmiş ülkelerde bile yoğun aşılama rağmen halen genç yavrularda akut gastroenterit ve ölümün ana nedenlerinden biri olan viral enfeksiyondur (Dearo ve Buonavoglia 2012; Voorhees ve ark. 2020). Bu çalışmada, yavru köpeklerin en önemli hastalık ve ölüm sebeplerinden biri olan parvoviral enteritis de ilk olarak araştırılan galektin-3 ve cardiyotrofin-1 ile diğer rutin biyokimyasal / hematolojik analizler ve EKG bulguları değerlendirildi.

Parvovirus köpeklerde ilk olarak 1960'ların sonlarında mide-bağırsak ve solunum yolu enfeksiyonlarının bir nedeni olarak keşfedilmiş CPV-1 olarak adlandırılmıştır. 1970'lerde ise mutasyona uğrayarak farklı bir varyant olan CPV-2 belirlenmiş ve hem yetişkin hem de genç köpeklerde ilk pandemik salgına yol açmıştır (Lamm ve Rezabek 2008). Günümüzde halen CPV-2 suşlarına karşı aşılama geliştirilmekte ve rutinde uygulanmaya devam edilmektedir (Decaro ve ark. 2007). Bu çalışmaya da hastanemiz kliniklerine gastrointestinal sistem şikâyeti ile gelen bir yaşın altında ve aşılama yapılmayan ya da aşılama rağmen klinik hastalığı olan köpekler dâhil edildi. CPV aşısı, köpek kökenli yüksek titreli, düşük pasajlı atenüe aşılarda olup günümüzde en çok tercih edilen ve geniş çaplı uygulama alanı bulan aşılardır. Buna rağmen, hem aşılanmış hem de aşılanmamış köpeklerde hastalık bildirilmiştir. Bunun nedeni aşı suşlarının yeni varyantlara karşı sunduğu heterolog korumanın yeterince iyi olmaması olabilir ve yeni varyantları içeren aşılarda üretilmesi gerektiği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Nandi ve ark. 2013).

Köpeklerde gözlenen bu hastalık ırk yatkınlığı açısından ele alındığında Kuzey Amerika'da Doberman Pinschers ve Rottweiler ırkı köpeklerin sayıca daha çok hastalığa yakalandığı (Glickman ve ark. 1985), aksine Brezilya'da yapılan bir klinik çalışmada bu ırkların duyarlılığının olmadığı (Casiroet al., 2007), Almanya'da yapılan bir çalışmada ise Alman Çoban köpekleri ve Yorkshire Teriyerlerin daha yatkın oldukları (Popischil ve Yamaho, 1987) ortaya konulmuştur. Tüm bu bulgular, bazı coğrafi bölgelerde bu ırkların enfeksiyona yakalanma konusunda daha duyarlı olduğunu gösterebilir. Ayrıca safkan köpek ırklarının daha duyarlı oldukları ve genellikle hayvan satılan yerlerde bu safkan ırkların bulunması ile aşırı kalabalık yaşam koşulları (ör. petshoplar, yetiştirme kulüpleri) hastalığa

yakalanma oranını etkileyebilir (Mazzaferro 2020). Çalışmamıza dahil edilen hasta hayvanların ırkları ele alındığında yarısına yakını saf kan köpek ırklarından oluşmaktaydı. Literatür verilerden elde edilen bilgilere benzer şekilde, bu köpek yavrularının hayvan satışı yapılan yerlerden temin edilmiş olması safkan yoğunluğunun bir nedeni olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan hasta grubu oluşturan melez ırk köpeklerin barınaktan sahiplenildiği bilgisine ulaşıldı. Bu durumda yavru köpeklerde yaygın olarak gözlenen bu hastalık için ırk predispozisyonundan söz etmekten çok toplu barındırılma, zamanında başlamayan antiparaziter/aşı uygulamaları ve hijyen eksikliğinden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

CPV-2 enfeksiyonunda bulaşma genellikle fekal oral bulaşma (direkt) ve dışkı ile kontamine olmuş maddelere maruz kalarak oronazal yol ile (indirekt) ile meydana gelmektedir (Dik, 2017). Bir yıldan fazla süre uygun koşullar altında dış ortamda canlılığını sürdüren köpek parvovirusü, enfekte hayvanların dışkı ve kusmuklarına maruz kalan yavru köpeklerde oronazal yolla alınmaktadır (Goddard ve Leisewitz 2010). Oral yolla viruse maruziyetten sonraki ilk 2 gün boyunca, orofarenks ve lokal lenfoid dokularda viral replikasyon meydana gelir. Üç ila beşinci günlerde viremi safhası şekillenir ve sonrasında virus hızla hücre döngüsü olan dokuları hedef alır (Pollock ve Coyne 1993; Carr-Smith ve ark 1997). Yaşamın ilk 2 haftasında tamamlanan miyokardiyal hücre proliferasyonu döneminde genellikle miyokarditis formu şekillenirken, 2 haftalıktan büyük köpek yavrularında en çok lenfoid doku, bağırsak epiteli ve kemik iliği etkilenmektedir. Etkenin oral alınmasından 4-5 gün sonra villus kaybı, bağırsak epitel kaybı, emilim kaybı ve hemorajik diyare gelişimi ile sonuçlanır (Pollock ve Coyne 1993; Carr-Smith ve ark 1997; Decaro ve ark 2005). Gastroenteritis formunda hastalığın tedavisi uzun ve masraflı olup tedavide başarı şansı hayvanların genel durumlarına ve erken teşhise bağlı olarak %80'lere kadar çıkmaktadır (Mazzaferro 2020). Bu bağlamda çalışmamızda gruplandırmayı 3 aylıktan küçük, 3 aylıktan büyük ve birinci ve/veya ikinci aşı uygulaması yapılmasına rağmen klinik bulgu gösteren köpekler oluşturdu. Tüm hasta gruplarında depresyon ve dehidrasyon, hafif ya da şiddetli hemorajik olan/olmayan diyare, iştahsızlık ve halsizlik Er ve Ok (2015) çalışmalarındaki bulgulara benzer şekilde bu çalışmada da mevcuttu (Çizelge 3.1). Kanin parvovirus teşhisi için fizik muayene bulguları ve hayvanın aşılama programı hakkında edinilen bilgiler klinisyen için şüphe uyandırmasına rağmen patognomik değildir ve tek başına klinik belirtiler

ile fizik muayene bulgularının kullanmanın tanısai doğruluğu sadece %58'dir. Bu sebeple yalnızca klinik muayene bulgularına göre teşhis koymak doğru bir yaklaşım olmayıp farklı tanı yöntemlerinde kullanılması gerekmektedir (Kalli ve ark. 2010).

Parvoviral enteritisin teşhisi günümüzde artık hızlı ve güvenilir olan yanai testler ile yapılmaktadır. Ancak tanıda kullanılan testler enterik ve miyokardiyai formların ayırımı için çok uygun değildir. Parvoviruse bağı enfeksiyonu teşhis etmek için kullanılan hızlı testler dışkıda viral antijeni saptayan ve ELISA yöntemi ile çalışan testlerdir. Parvovirusün miyokardiyai formunda ise dışkıda virus saçılımı olmadığı için fekal antijen testleri pozitif değildir. Bu nedenle miyokardiyai parvovirusün antemortem tanısının kesinleştirilmesi ve kronik kardiyak komplikasyonların belirlenmesi son derece zordur (Sime ve ark. 2015). Çalışmamızda ağırlıklı olarak halsizlik ve iştahsızlık şikâyeti bulunan köpek yavrularında dışkıda antijen belirleyen hızlı tanı testleri kullanılarak parvovirus teşhisi konuldu (Şekil 3.1). Olguların çoğunda hemorajik ve/veya enteritis tablosu vardı ve test sonucu pozitif çıkan köpek yavruları çalışmaya dâhil edilerek yaşlarına göre gruplandırıldı. Parvoviral miyokarditli köpeklerde hızlı fekal parvovirus antijen testleri genellikle negatif olmasına rağmen Er ve Ok (2015) pozitif test sonuçlarını ve enteritisle birlikte miyokarditisinde şekillendiğini ifade etmişlerdir. Diğer taraftan bazı araştırmacılar da viral miyokarditislerin özellikle parvovirus ya da distemper virus gibi enfeksiyonlara bağı şekillenebileceğini söylemektedir (Fox 1988; Ettinger and Feldman 1995). Dahası Sime ve ark. (2015)'a göre miyokardiyai parvovirus, akut solunum bulguları ve kalp yetmezliği bulguları ile kliniklere getirilen genç ve yavru köpeklerde ayırıcı tanı olarak düşünölmelidir (Sime ve ark. 2015). Mevcut çalışma da yukarıda belirtildiğı gibi antemortem bulgulara bakılarak belirlenemeyen miyokarditis olgularını tesbit etmede, insan hekimliğinde kardiyak hasarı belirlemede FDA onayı alan GAL-3 ve kardiyak hastalıklarda kullanımı yaygınlaşan CT-1'in erken dönem kalp hasarındaki değişimleri değerlendirildi.

Hastalığın postmortem teşhisinde, PCR ve doku tabanlı görselleştirme tekniklerinin (histopatoloji ve immunohistokimya) karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışma viral etkenlerin saptanmasında bu iki yöntem arasında farklılıklar gözlemiştir ve CPV-2 de dahil olmak üzere enfeksiyöz ajanların tanımlanmasında doku bazlı tanı testlerinde sınırlamaların varlığı bir kez daha ortaya konulmuştur. Histolojik olarak, CPV-2'li miyokardit vakalarının büyük çoğunluğunun karakteristik olan intranökleer inklüzyon cisimleri PCR pozitif vakalarda

belirlenememiş ve PCR'yi kalpteki parvoviruslerin tespiti için daha hassas bir test olduğu ifade edilmiştir (Ford ve ark. 2017). Günümüzde kullanılan PCR tabanlı CPV-2 testleri miyokarditli genç köpek belirlemek için güvenilir, ucuz ve hızlı bir yöntem olarak kabul edilebilir. Ayrıca miyokardit/fibrozis vakalarında, miyokardiyal CPV-2 DNA'sının tespiti, canlı virus ile ilişkilendirilebilir (RT-qPCR ve IHC ile tespit edilmiştir) (Ford ve ark. 2017). Kliniğimizi ziyaret eden ve klinik olarak hastalık belirtileri gösterip test sonucu pozitif çıkan olgularda tedavi sonrası hayatta kalma oranları yüksekti. Ölen hayvanlarda ise sahipleri onay vermediği için postmortem muayeneler gerçekleştirilemedi.

Çalışma gruplarımızdaki hayvanların çoğunda halsizlik ve iştahsızlık dışında alınan anemnez bilgiler arasında hem ishal hem de kusma da mevcuttu. Diğer klinik muayene bulguları ile desteklendiğinde CPV enfeksiyonundan şüphe edilerek test yapıldı. CPV ile enfekte hayvanlarda viral partiküller, enfeksiyondan yaklaşık 3 ila 12 gün sonra dışkıyla atılır ve enfeksiyondan 4-7 gün sonra kolaylıkla test kitlerinde belirlenebilir (Stander ve ark., 2010; Mazzaferro, 2020). Yanlış pozitif sonuçlar modifiye canlı CPV aşısı ile aşılamadan 3-10 gün sonra aşı virusünün fekal dökülmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir (Pollock ve Carmichael 1983). Yanlış negatif sonuçlar ise ishalde serum nötralize edici antikorların antijenle bağlanmasına veya fekal viral dökülmenin kesilmesine (enfeksiyondan 10-12 gün sonra) bağlı sekonder olarak ortaya çıkabilir (Pollock ve Coyne 1993; Macintire ve Smith-Carr 1997). Klinik bulgular ve anemnez bulgular birlikte değerlendirilen olgularımızda, CPV hastalığı için dışkıda antijeni belirlemede kullanılan ve enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) prensibine dayanan (Mantione and Otto, 2005) hızlı test kitleri kullanılarak parvovirus antijeni pozitif çıkan köpekler yaşlarına göre çalışma grubuna dahil edildi. Özellikle aşı yapılmış ve test sonucu (+) çıkmış vakalarda en son aşı tarihinin üzerinden 21 gün geçmiş olmasına dikkat edildi.

CPV enteritise predispozisyon aşısı veya maternal antikorlar ile ilişkili olmasına rağmen enfeksiyona neden olan diğer faktörler arasında sütten kesilen yavru köpeklerde diyet değişikliği ve bunun sonucunda bakteriyal floradaki değişimler ile bu köpeklerin enterositlerinin daha yüksek bir mitotik indekse sahip olması, hastalığa yakalanma riskini artırır (Houston ve ark 1997). Ayrıca endoparazitizm ve gastrointestinal bariyeri bozan diğer durumlarda köpeklerde hastalığın daha hızlı veya şiddetli olmasına sebep olabilir (Pollock ve

Coyne 1993). Bu sebeple çalışmamızda yoğun parazitismus olan hayvanlar çalışma gruplarına dahil edilmemiştir.

Diğer taraftan normal florada bulunan anaerobik bakterilerin (*E. Coli*, *Clostridium sp.*, *Camphylobacter sp.* ve *Salmonella sp.*) endotoksinlerinin hasarlı bağırsak mukozasını aşarak kan dolaşımına geçmesi sepsisemi ve miyokarditis, kan koagülasyon bozuklukları, endotoksemi ve akut solunum yetmezliği (ARDS) gibi komplikasyonların en önemli nedenlerindendir. Bu şiddetli klinik tablo sepsise bağlı hipoperfüzyon, hipotansiyon ve organlarda fonksiyon bozuklukları ve yetmezliklerine de yol açar (Baştan ve Kurtdede, 2011).

Köpek parvoviral enteritiste gastrointestinal dokularda yangı nedeni ile nötrofil infiltrasyonu şekillenmektedir. Parvovirüs köpeklerde laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkan nötropenin sebeplerinden biri de doku göçüdür. Diğer taraftan özellikle viremi dönemine bağlı kemik iliğinin etkilenmesi ve virüsün kemik iliğine, lenf yumrularına ve diğer lenfoid organlara yerleşmesi de nötropeniye neden olmaktadır (Sykes 2014; Smith-Carr ve ark 1997). Nötropenin bir diğer nedeni kandaki nötrofillerin yıkımlanmasından ziyade üretim yapan kemik iliği, timus, lenf düğümleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlarda lökosit oluşumunu sağlayan progenitor hücrelerin yıkımlanmasıdır. Şiddetli lökopenisi bulunan köpeklerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığın artışı ve sepsisemi/mortalite oranının artışı da sebep olmaktadır (Goddard ve ark 2008). Esas olarak lökopeninin asıl nedeni de nötropeni ve/veya lenfopeni şekillenmesindendir (Mylonakis ve ark., 2016). Çalışmanın bulguları da literatürlerle uyumlu olup total lökosit sayısı kontrol grubuna göre deneme gruplarında azalmıştı. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlı olmasına rağmen sonuçlar normal sınırlar içerisindeydi. Bunun olası sebeplerinden biri hasta grubunda bazı köpeklerde total lökosit sayısının normal değerlerin altında bazılarında ise normal sınırlar içerisinde olmasıdır. Buna bağlı diğer sebep ise Goddard ve ark. (2008) çalışmasında da ifade ettikleri gibi lökopeninin 24-48 saat sonrasında daha belirgin hale gelebilmesi ile açıklanabilir. Kubesy ve ark (2019)'da yaptıkları bir çalışmada CPV enfeksiyonu sonucu ölen köpeklerde daha yüksek lökosit sayısı ve lenfosit sayısı olduğunu ortaya koymuşlardır. Aksine Glickman ve ark (1985) hayatta kalma ve lökopeni arasında bir ilişki olmadığını ifade etmektedirler. Tedavi sonrasında iletişime geçilen ve pek çoğunun hayatta kaldığı bilgisi alınan hasta grup ve kontrol grupları arasında lökosit sayısı açısından ele alındığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Diğer taraftan Macartney et al. (1984), lenfopeni ve

granülositopeni ile karakterize olan panlökopeninin, parvoviral enteritli köpeklerin klinik semptomlarının görüldüğü ilk 72 saatte önemli bir laboratuvar bulgusu olduğunu bildirmişlerdir. Enfekte köpek yavrularında gözlenen lenfopeninin nedeni ise timustaki yüksek mitotik indeks nedeniyle timus germinal merkezinde ve timus korteksine lenfosit infiltrasyonudur. Viral replikasyon ve hücresel nekroz, ağırlıklı olarak lenf düğümlerinin germinal merkezlerinin ve timus korteksinin bölünen hücrelerinde meydana gelmektedir (Bloom ve Kerr 2006). Çalışmamızda ne sayısal olarak ne de yüzde olarak belirgin bir lenfopeni gözlenmeyen enfekte köpeklerde, granülosit sayısı kontrol grubuna göre deneme gruplarında azalma eğilimindeydi. İstatistiki olarak anlamlı farklılık kontrol grubu ile aşı ve <3 aylık köpeklerde belirgindi. En belirgin düşüş <3 aylık köpek yavrularında sonrasında ise aşı yavrularda idi. >3 aylık köpek yavruları ise kontrol grubuna benzerdi. Granülositler, lökositlerin bir bölümünü oluşturan, sitoplazmalarında farklı boyama özelliklerine sahip olan "polimorfonükleer lökosit" (PMN veya PML) olarak da adlandırılan, çoğunluğunu nötrofillerin oluşturduğu miyeloblast, eozinofil, bazofil ve mast hücrelerinden oluştuğu ifade edilen hücrelerdir. Deney grubundaki granülosit düşüşün bir nedenide yukarıda açıklanan nötrofil göçü/üretimin azalması olarak yorumlanabilir.

Monositler, mononükleer fagosit sisteminin bir parçasıdır ve makrofajlar fagositozda ve hücre artıkların, mikroorganizmaların ve partikül maddelerin sindiriminde, inflamatuvar mediatörlerin salgılanması ve antijenlerin lenfositlere sunulması gibi işlevlere sahiptir. Monositoz, akut ve kronik yangıda gözlenir fakat monositopeni nadiren görülür ve klinik önemi azdır (Macintire ve Smith-Carr 1997). Goddard ve ark. (2008), köpek parvoviral enteritisinde belirledikleri monositopeniyi kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir. Mevcut çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm deneme gruplarında monosit sayıları azalmış ve istatistiki olarak anlamlı idi. Diğer taraftan monositler ve nötrofiller ortak bir progenitör hücreyi paylaşırlar da, kemik iliğinde bir monosit üretmek için geçen süre (3 gün) daha kısadır (Bienze 2000). Ayrıca monosit üretiminin aksadığı durumlarda fagositoz yetenekleri de bozulmaktadır. Bu nedenle, bozulmuş monosit işlevi, sekonder enfeksiyonlara yatkınlığı da artırmaya katkı sağlar (Decaro ve ark 2002).

Lökositlerde gözlenen bu değişikliklerin yanında eritrositlerde (RBC), hematokrit (HCT) ve hemoglobinde (HB) de birtakım değişiklikler gözlenebilmektedir. Hematokrit ishal ve kusmaya bağlı şekillenen dehidratasyon sonucunda artar (Mylonakis ve ark., 2016).

Çalışmamızın bulguları da bununla uyumlu idi. Ancak HT değeri, 3 aydan küçük ve kontrol grubundaki hayvanlar birbirine benzerken 3 aydan büyük ve aşılı olup parvoviral enteritis teşhisi konulan hayvanlarda yüksek ve fark istatistiki olarak anlamlı idi.

Köpeklerde eritrosit sayısında azalma ve anemi kemik iliği fonksiyonlarının virus tarafından kısa süreli baskılandığını gösterir (Goddard ve Leisewitz 2010). Çalışmamızda özellikle <3 aylık köpek yavrularında artan RDW % değeri ile birlikte HB ve HCT parametrelerinin referans değerlerin alt sınırında olması, MCV ve MCHC'nin düşme eğiliminde olması bu yaş grubundaki köpeklerde sıklıkla gözlenen demir eksikliği anemisini gösterebilir. RBC'nin normal sınırlarda olması hafif seyirli bir anemiye işaret eder. Yüksek RDW yüzdeleri (eşit olmayan boyutlarda kırmızı kan hücreleri) anizositoz olarak bilinir ve genellikle olası anemi nedenlerinin belirlemek için ortalama eritrosit hacmi (MCV) ile birlikte değerlendirilir. Düşük MCV ve yüksek RDW% değerleri demir eksikliğine bağlı aneminin en belirgin özelliğidir (Evans ve Jehle 1991). Çalışmanın diğer gruplarında anemi ile ilişkilendirilen parametrelerin tamamının normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Bu durum yavru köpeklerin beslenmeleri ile fizyolojik demir eksikliği anemisini ortaya koyabilir.

Köpeklerin parvoviral enteritisinde hematolojik bulgular bununla da kalmaz ve gastrointestinal hemoraji ve / veya kemik iliği depresyonu sonucu pıhtılaşma profili de değişir (Goddard ve Leisewitz 2010). Ancak çalışmamızda diğer çekirdekli hücrelerden olan ve kan pıhtılaşmasında görevli trombositlerin değerlendirildiği PLT, MPV, PDW ve PCT parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgu Er ve Ok (2015) çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir. Parvoviral enteritisli köpeklerde gözlenebilen trombositopeninin nedeni trombosit üretiminin azalması, trombositlerin vasküler endotelyum üzerindeki viruslar veya immünolojik bileşenler tarafından doğrudan yok edilmesinin bir sonucudur (Otto ve ark 2000; Kubesy ve ark 2019). Aynı zamanda trombosit ve koagülasyon proteinlerinin tüketimiyle şiddetli kanama da şekillenebilmektedir (Zeerleder ve ark 2005).

Köpek parvoviral enteritisi sırasında meydana gelen hemodinamik değişikliklerden etkilenebilecek bir diğer parametre ise kreatinindir. Çalışmamızda serum kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla tüm deneme gruplarında azaldığı gözlenmiş ve bu azalmanın üç aylıktan küçük ve büyük grup ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Van den Berg ve ark (2018)'de serum kreatinin

konsantrasyonları CPV ile enfekte köpeklerde düşüşünün ilginç bir bulgu olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızın sonuçlarında enfekte köpeklerde gözlenen serum kreatinin düzeyleri Polzin ve ark. (1991) ile uyumlu olup protein yönünden zayıf beslenme ya da diyare nedeni ile atılımın artışı ile de ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan BUN konsantrasyonlarının normal düzeyde olması klinik böbrek hasarını dışlamaktadır.

Köpeklerde parvoviral enteritisde hastalığın başlangıcında yüksek ateş ve lenfopeninin eşlik ettiği belirgin klinik bulgular lenfoid doku enfeksiyonu ile devam eder ve ilk olarak miyokardiyum hücreleri ve bağırsak kriptleri etkilenir. Miyokardit, uterusu başlayarak yaşamın ilk 2 haftasında tamamlanan miyokardiyal hücre proliferasyonu döneminde ve genellikle ilk 2 haftalık yavrular etkilenirse oluşmaktadır. Ancak CPV enfeksiyonuna bağlı miyokarditis olguları popülasyon bağışıklığının yaygınlaşması ve maternal antikör koruması nedeniyle günümüzde az gözlenmektedir (Pollock ve Coyne 1993; Carr-Smith ve ark 1997). Ancak immunizasyonu zayıf aşısız ya da pasif transfer yetersizliği olan 2 aydan küçük köpek yavrularında da virus genellikle hızla bölünen dokulara affinite gösterir ve yine ağırlıklı olarak miyokarditis ve kalp yetmezliği sonucu ani ölümle karakterize olabilmektedir (Ford ve ark 2017). Çalışma gruplarımızı oluştururken parvoviral miyokarditis vakalarının daha küçük yaşlarda ortaya çıkmış olmasını göz önünde bulundurduk ve <3 ay, >3 ay ve aşıli olup enfekte olan köpek yavrularını çalışmamıza dahil ettik.

Her ne kadar hastalığın miyokarditis formunun 2 aydan küçük yavrularda şekillendiği ve bazen neonatal olduğu ifade edilmiş olsa da doğal veya spontan parvovirus enfeksiyonları akut, subakut ve kronik miyokarditislere yol açabilmektedir. Akut olgularda myositler içerisinde intranükleer inklüzyon cisimciklerinin bulunmasıyla myositolizis, subakutta yangısal reaksiyon ve myositolizis, kronikte ise fibrosiz ve miyositolizise bağlı miyokarditis oluşur (Li 1985). Ayrıca akut enfeksiyondan sağ kurtulan gelişmekte olan yavrularda (7-15 hafta) progresif kalp hasarı, dilate kardiomyopati (DCM) ve kalp yetmezliğine bağlı değişken lenfositik miyokardit ve interstisyel veya replasman fibrozisi enfeksiyondan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir (Meunier ve ark. 1984; Sykes 2014; Sime ve ark. 2015). Diğer taraftan Ford ve ark. (2017)'de yaptıkları çalışmada 2 yaşından küçük köpeklerde CPV-2 enfeksiyonunun sıklıkla miyokardit ve miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Sonuçta yaygın aşılama nedeniyle köpek popülasyonlarında parvoviral miyokarditinin seyrek olduğu veya ortadan kaldırıldığı bildirilmesine rağmen CPV-2

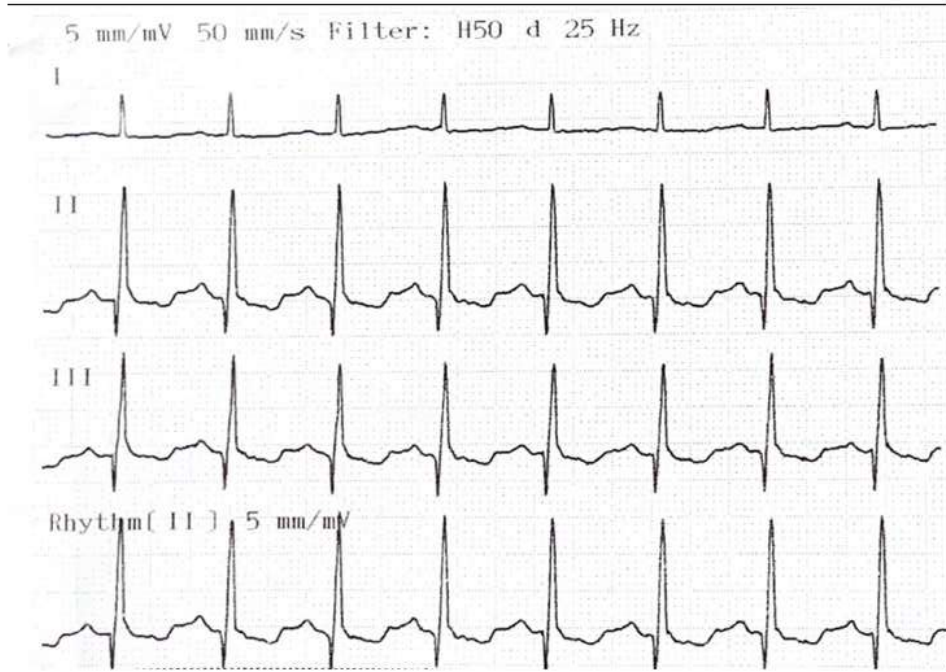
miyokard enfeksiyonunun köpeklerde kardiyak hasarın şu anda yeterince tanınmayan bir nedeni olduğunu ortaya koymuşlardır. Subklinik miyokardiyal parvovirus enfeksiyonunun (enterik hastalığa göre) miyokarda zarar verebileceğini ve kalp hastalığının gelişimine katkıda bulunabileceğini de ifade etmişler ancak etiyolojide yer alabilecek diğer enfeksiyöz ajanları belirleyememişlerdir.

Maalesef miyokardit tanısı için altın standart invaziv bir yöntem olan miyokard biyopsisidir (Elamm ve ark. 2012). Bu sebeple pek çok hastada erken ve doğru tanı mümkün olmamaktadır. Miyokardit teşhisinde invaziv olmayan bazı yöntemlerde mevcuttur. Non invaziv yöntemlerden olan EKG, kalp kasının elektriksel aktivitesindeki değişikliklerini ortaya koyar. EKG kayıtları alınırken ekstremitte derivasyonları değerlendirilir (Eindhoven metodu) ve EKG kalp yetmezliğine yol açabilen elektriksel iletide meydana gelen değişiklikler ve ritim değişiklikleri ile kalp damar hastalıkları hakkında bilgiler verir (Martin 2015). Martin (2015)'in rapor ettiği şekilde çalışmamıza dâhil edilen köpeklerin EKG kayıtları alınırken ekstremitte derivasyonları (Eindhoven metodu) kullanılmıştır.

Kalp hastalıklarını değerlendirmek için genellikle bir ön tanı aracı olarak da kullanılan EKG, köpeklerde kardiyak miyosit hasarını göstermede kesin bilgiler vermez (Miller ve ark. 1999). Kubesy ve ark (2019) parvoviral enteritisli köpeklerde EKG'de T dalgası amplitüdünün düşük olmasını kötü prognoz ile ilişkilendirirken, düşük QRS amplitüdünün daha az ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (Yılmaz ve ark., 1997). Ayrıca küçük QRS dalgasının parvoviral enteritisli ve subakut miyokarditli köpeklerde görüldüğüne inanılmaktadır. (Robinson ve ark. 1979).

Çalışmamızda <3 aylık grubumuzda QT uzunluğunun diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha kısa olduğu belirlendi. QT aralığının insanlarda kabul edilmiş bir normal alt sınır yoktur. Ancak kısa QT'ye son derece kısa atriyal ve ventriküler refrakter dönemler (EKG'de kısa bir QT aralığı olarak kendini gösterir), transmural repolarizasyon dağılımı, yani miyokardın farklı katmanlarının (endokard, epikard ve orta miyokardiyal 'M-hücreleri') farklı oranlarda repolarize olması neden olur. Bu repolarizasyon anormalliklerinin her ikisi de re-entran atriyal ve ventriküler aritmilere karşı artan bir duyarlılığa neden olmaktadır (<https://litfl.com/short-qt-syndrome-ecg-library/>). Ayrıca ventriküler fibrilasyon ile komplike viral miyokarditli hastalarda erken repolarizasyon ve kısa QT sendromu gözlenmektedir (Salerno ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da ventriküler fibrilasyon

gözlenmemesine rağmen parvoviral enteritis vakalarında da viral miyokarditli hastalarınkine benzer şekilde kısa QT'nin (Şekil 5.1) belirlenmesi klinik olarak anlamlı olabilir. Diğer taraftan Areshkumar ve ark. 2018 de uzun süreli ishal ve kusma nedeni ile meydana gelen klor ve potasyum kaybının prognostik bir göstergesi olarak QT'nin kısalmasını parvoviral enteritli köpeklerde ortaya koymuşlardır. Ayrıca QT aralığının azalması kalp hızını da artırır.

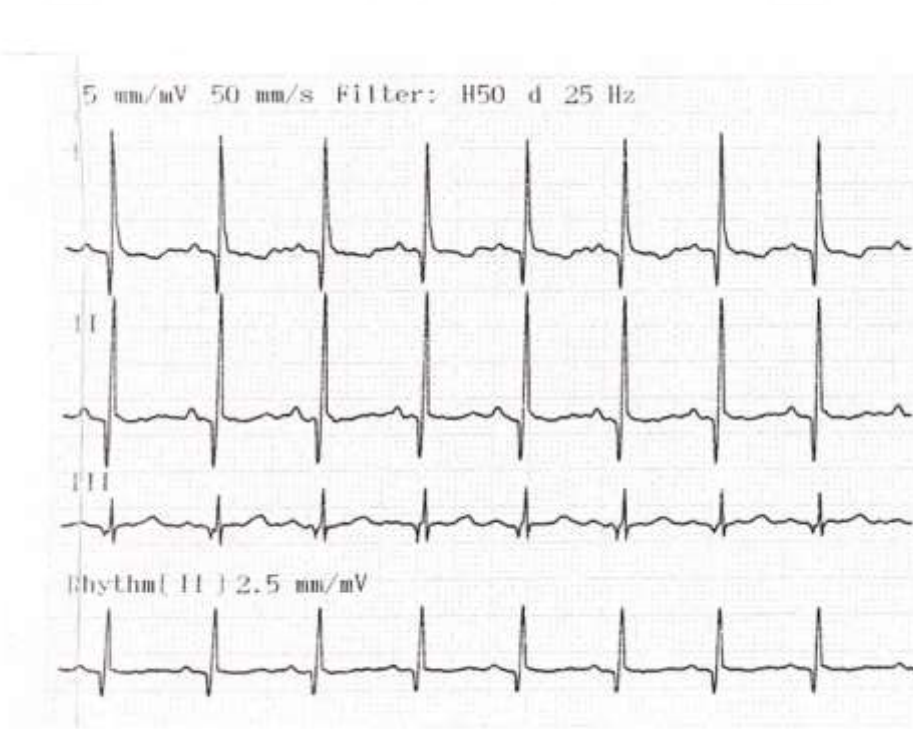


Şekil 5.1. Kısalmış QT aralığı

İnsan hekimliğinde olduğu gibi veteriner hekimlikte de özellikle akut miyokardit vakalarında patognomonik bir klinik tablo yoktur ve postmortem muayene olmadığı takdirde tanısı zordur (Buttà ve ark. 2020). Mevcut literatürler göz önüne alındığında özellikle köpeklerin duyarlı oldukları yaşlarla örtüşen <3 aylık köpek yavrularında EKG'de gözlenen bu değişiklikler kalbin etkilendiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan Kocatürk ve ark. (2012) parvoviral enteritisli köpeklerde sinüs taşikardi dışında EKG'de önemli bir prognostik bulgu olmadığını ifade etmektedir. Sinüs taşikardiyi ise kalp kası yıkımı veya CPV enteritisde yaygın olarak meydana gelen metabolik bozukluğun bir

sonucu olarak ifade etmişlerdir (Yılmaz ve ark. 1997; Miller ve ark. 1999). Parvoviral enteritli köpeklerde en önemli metabolik bozukluklardan biri hipokaleminin şekillenmesidir ve bu da zayıf ileus ve kardiyak problemlerle ilişkilidir (Kalli ve ark. 2010). Bir diğer çalışmanın sonuçlarına göre de parvoviral enteritli köpeklerde metabolik asidoz, metabolik alkaloz ve normal asit-baz durumu farklı oranlarda tesbit edilmiştir (Jeoung ve ark. 2011). Özellikle hipokalemi vakalarında T dalgası düzleşmesi ve inveriyonu bulgular arasındadır (Er ve Ok (2015)'de parvovirustan ölen köpeklerde sinüs taşikardi tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda <3 aylık köpek yavrularında nabız sayısında artış yani sinüs taşikardi belirlenmiş ve bununla uyumlu olacak şekilde PR aralığında azalma şekillenmiştir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Azalmış PR aralığı.

Er ve Ok (2015)'de yapıları çalışmada da diğer bazı kardiyak biyobelirteçler (CK-MB ve BNP düzeyindeki artış) ve ölen hayvanların histopatolojik sonuçlarına göre köpeklerde akut miyokardit formunun hemorajik enterit formuyla birlikte gelişebileceğini ifade etmişlerdir. Literatür verilerin sonuçları toplu olarak değerlendirildiğinde viral veya

bakteriyel enfeksiyona bağlı belli düzeyde de olsa bir miyokarditis şekillendirebileceği düşünölebilir. Bizim alışmamızda, Er ve ok (2015)'e bezer şekilde CK-MB deney gruplarında artma eğiliminde olup özellikle >3 ay ve aşılı olup enfekte olan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu yükselme anlamlı idi. CK-MB kalp miyositlerinde bulunan ve hasarlı hücrelerde sentezlenerek kan dolaşımına sızan ve kalp kasındaki hasarı gösteren spesifik bir biyobelirteçtir. CK-MB serum seviyelerindeki artışlar miyokardiyal hastalığın teşhisine yardımcı olur ve ayrıca veteriner hekimlikte tedavinin seyrinin değerlendirilmesine yardımcı olarak kullanılmaktadır (Franco ve ark. 2009; Ok ve ark. 2010; Kubesy ve ark. 2019). Ancak CK artışı olmaksızın gözlemlenen CK-MB artışları bazen miyokard hasarını göstermeyebilir. Bu sebeple CK yüksek olan vakalarda CK-MB'nin yüksekliğinin değerlendirilmesi daha anlamlı olacaktır (Greaves ve ark. 2003). Miyokarda daha spesifik olan CK-MB, köpeklerde kreatin kinaz (CK)'ın bir izoenzimidir. CK çoğunlukla iskelet kaslarında, miyokarda, beyinde ve bağırsakta bulunmaktadır. CK-MB'nin serumda artış oranının total CK'nın yaklaşık %5'inden daha fazla olması akut miyokard infarktüsü tanısı açısından duyarlılığı ve özgülüğü yüksek olduğu bildirilmiştir (Lee ve Goldman 1986). Genç köpeklerde yetişkinlerden daha yüksek plazma CK aktivitesi vardır ve fiziksel egzersizden sonra yükselir. Köpeklerin model olarak kullanıldığı deneysel miyokard enfarktüsünde de plazma CK düzeyleri artar ve toplam CK aktivitesi ile hasar derecelendirilebilir (Aktas ve ark. 1993). Bizim alışmamızda da CK-MB'deki artışların total CK artışından daha yüksek oranda olması kalp hasarını gösterebilir. Ayrıca CK ve CK-MB enzim düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deneme gruplarında artma eğiliminde olup bu artış >3 ay ve aşılı olup enfekte olan grup ile istatistiki olarak anlamlıdır. CK her ne kadar kas hasarında artış gösterse de bununla birlikte ALT artışları da belirgin bulgular arasındadır. Köpekte artan ALT serum aktivitesinin, eşzamanlı hepatoselöler nekroz olmaksızın ciddi iskelet kası dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği göz önüne alındığında (Valentine ve ark. 1990), alışmamızda ALT seviyelerinin gruplar arasında benzer olmasının aksine CK artışının gözlenmesi bu artışın kas ya da organ hasarından bağımsız olduğunu ortaya koyar.

Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde hali hazırda kullanılan biyobelirteçler (örn. beyin natriüretik peptidi, troponin) majör kardiyovasköler olayların ve hastalıkların değerlendirilmesi için insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, kardiyovasköler durumdaki değişiklikleri gösteren çoklu bir biyobelirteç değerlendirmesi

daha da faydalı bilgiler sağlayacağından yeni biyobelirteç arayışları devam etmektedir (Hogas ve ark. 2017). Çalışmamızda ilk kez yeni kardiyak belirteçlerden olan cardiotrophin-1 (CT-1) ve galaktin-3 (GAL-3)'ün parvoviral enteritisli köpeklerde diğer kardiyak belirteç ve EKG bulguları ile karşılaştırılarak kalp hasarı değerlendirilmiştir.

Kardiyotrofin-1 ilk olarak Pennica ve ark. (1995) tarafından tanımlanan 21.5 kDa ağırlığında bir proteindir ve kardiyomiyosit hipertrofisini indükleyen interlekin 6 (IL-6) sitokin ailesinin bir üyesidir (Pennica ve ark. 1995). Kalbin kısa süreli etkilendiği durumlarda, CT-1 hücre sağ kalımını desteklemesine rağmen bu etki devam ederse, CT-1'in kronik yukarı regülasyonu kardiyomiyosit hipertrofisine ve son olarak sol ventrikül disfonksiyonuna yol açabilir (Gonzalez ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da CT-1 düzeyleri tüm deneme gruplarında kontrol grubuna göre yüksek ve fark istatistiki olarak anlamlı olup bu artışlar diğer kardiyak anormallikleri gösteren parametreler ile uyumlu idi.

CT-1 kalp ve damarlar için güçlü bir profibrotik ajandır (Lopez Andres ve ark. 2013) ve hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği arasında doğrudan bir ilişki vardır. CT-1 artışları kronik kalp yetmezliğine bağlı mortalite oranının tahmininde de kullanılır (Tsutamoto ve ark. 2007). Polat ve ark. (2021)'de CT-1'in standart miyokardiyal iskemi belirteçleri ile korelasyon gösterdiğini ve kalp hasarı için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Sol ventrikül hipertrofisi EKG ölçümleri, standart EKG okumalarındaki QRS kompleksinin boyutlarına dayandırılrsa da diğer EKG bulguları düşük hassasiyete sahiptir (Schmidt ve Schmieder 2005). Dahası sadece orta ve şiddetli sol ventrikül hipertrofileri saptayabilmektedir (Alfakih ve ark. 2004).

Galektin-3 lektin ailesinin bir üyesi olup ağırlıklı olarak makrofajlar tarafından eksprese edilir ve bağışıklık/yanğı ilgili hastalıkların (kanser, metabolik hastalıklar) patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Yaralanma veya stres üzerine, hücre yapışması, yanğı, doku fibrozu ve viral miyokarditte makrofajlarda Gal-3 üretimi önemli ölçüde artar (Liu ve ark. 2009; Lindner and Westermann 2015; Passino ve ark. 2015). Galektin-3, sadece kalp yetmezliği için değil aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de kullanılan bir biyobelirteçtir (Filipe ve ark. 2015; Pugliese ve ark. 2015).

Çalışmamızda parvoviral enteritisin klinik bulgularını gösteren ve kalp spesifik enzimlerden olan CK-MB'nin arttığı köpek yavrularında Gal-3 seviyeleri değerlendirildi ve kontrol grubuna göre tüm deneme gruplarında istatistiki olarak anlamlı artışlar belirlendi.

Miyokarddaki yüksek Gal-3 seviyeleri, aşırı kolajen üretimini uyarır ve miktarı artan makrofajlar fibroblast aktivitesinin artışı ve hücre dışı matris birikimine neden olur. Galektin-3 seviyelerinin sıçan miyokard enfarktüsü modellerinde yeniden şekillenen alanlarda zamanla yükselmesi, kardiyak fibroz ve yeniden şekillenmenin bir belirteci olduğunu gösterir (Hogas ve ark. 2017). Yine Gal-3'ün çeşitli kalp hastalıklarının erken evrelerini saptamak için tanınan bir belirteç olarak yararlı olabileceği ve erken terapötik müdahaleler ve iyileşmeye katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Hara ve ark. 2020). Ancak çalışmamızın köpek yavrularında yapılmış olması erken kardiyovasküler fibrozis ve kardiyovasküler inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Galektin-3 ile paralel olarak artan ve IL-6 ailesinin bir üyesi olan CT-1 ile birlikte ele alındığında hem erken miyokardial fibrozis hem de miyokardiyal bir yangının yani enfeksiyona bağlı viral bir miyokarditisin göstergesi olabilecek ve veteriner klinik pratikte kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu Besler ve ark (2017)'ın miyokardiyal Gal-3'ün insan kalp yetmezliğinin hem kardiyak inflamasyon hem de fibrozis için bir belirteç olabileceğini ifade ettiği çalışma ile uyumludur. Noguchi ve ark. (2019)'da fareleri, çeşitli hayvan türlerini etkilediği bilinen şiddetli miyokardit, konjestif kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopatinin yanı sıra ensefalite neden olan Ensefalomiyokardit virusü (EMCV) ile enfekte etmişler ve viral enfeksiyonu takiben akut miyokarditte Gal-3'ün patofizyolojik rolünü araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda Gal-3 ekspresyonunun, viral enfeksiyonu takiben akut miyokarditte kardiyak fibrotik dejenerasyonun yararlı bir biyolojik belirteci olabileceğini ve özellikle enjeksiyonu takiben 7. günde belirgin düzeyde artan serum GAL-3 düzeylerinin, akut miyokarditte kardiyak dejenerasyonu saptamak için erken bir tanı aracı olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemekte ve köpek parvovirusunda kalpte meydana gelen değişikliklerin erken bir göstergesi olarak Gal-3'ün değerli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar Gal-3 testinin kullanımı, klinik değerlendirme ile birlikte kronik kalp yetmezliğinin prognozu için FDA tarafından şu anda onaylanmış olsa bile (Filipe ve ark. 2015), kardiyak prognostik olarak değerlendirirken böbrek fonksiyonları da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalarda yüksek Gal-3 seviyeleri ile kalp yetmezliğinin prognozu arasındaki ilişki, böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesini takiben kaybolmuştur (Lopez-Andres ve ark. 2012; Zamora ve ark. 2014). Mevcut çalışmada da deneme grubundaki

köpeklerde böbrek ilişkili enzimlerine bakıldığında gruplar arasında herhangi bir farklılık olmaması Gal-3 artışının böbrek bozukluklarından bağımsız şekillendiğini ortaya koyar.

İnsanlarda Gal-3 artışları, kalp yetmezliği ve ölüm riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği büyük popülasyona sahip bir çalışmada kalp yetmezliği ve diğer tüm nedenlere bağlı ölümleri önemli ölçüde ve bağımsız olarak öngörmüştür (Jagodzinski ve ark. 2015). Tüm olgularımızda tedavi sonuçları değerlendirilememiş olmasına rağmen hayatta kalan vakaların varlığı, parvoviral enteritiste ölüm oranlarını tahmin etmede Gal-3'ü yardımcı bir belirteç olmaktan uzaklaştırmaktadır.

Kardiyak CT-1 ve Gal-3, deneysel modellerde ağırlıklı olarak perivasküler fibroz olmak üzere miyokardiyal fibroz ile ilişkilendirilmiştir. CT-1, Gal-3 ekspresyonunu yukarı regüle eder ve Gal-3 blokajı, CT-1'in hem *in vitro* hem de *in vivo* proinflamatuvar ve profibrotik etkilerini önlemektedir. Ek olarak kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek CT-1 ve Gal-3 yüksek kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilidir. CT-1, proinflamatuvar ve profibrotik etkilerine aracılık eden Gal-3 ile birlikte kalp yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (Martínez-Martínez ve ark. 2019). Yine Blanda ve ark (2020) yılında yaptıkları bir derleme makalede, Gal-3 inhibisyonunun kardiyak inflamasyon ve fibrozu önlemek için terapötik bir yaklaşım olacağını ifade etmişlerdir (Blanda ve ark. 2020). Mevcut çalışma da hastalıkla ilişkilendirilen diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin aksine CK-MB artışı ile paralel olarak artan CT-1 ve GAL-3 viral miyokarditise işaret edebilir. Diğer taraftan çalışmamızın deney grubunda şekillenmiş olan hemorajik enteritisin varlığı bu artışların kalp ile ilişkisi üzerine gölge düşürmektedir. Dahası kemokinetik özelliklere sahip galektinler bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Elola ve ark. 2018) ve en sık çalışılan Gal-3'ün, proinflamatuvar süreci indüklediği de gösterilmiştir (Filer ve ark. 2009; Uchino ve ark., 2018). Ayrıca sağlıklı dokularda temel Gal-3 protein ekspresyonu akciğerlerde en yüksek olup, gastrointestinal sistem (mide, duodenum, ince bağırsak, kolon ve rektum) ve beyin (korteks ve hipokampus) ekspresyonlarının da varlığı ortaya konulmuştur (Patel ve ark. 2020). Chen ve ark. (2015), Gal-3'ün sadece kalp hastalıklarında değil eksprese edildiği diğer doku ve organlardaki yangılara bağlı olarak da yükselebileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanı hem olası bir viral miyokarditis ile birlikte enteritisin beraber seyretme ihtimali ve hem de viral miyokarditisin postmortem olarak belirlenememiş olmasıdır. Sabbah ve ark. (2018) ve Singh-Gupta ve ark. (2018) kronik kalp

yetmezlikli köpeklerde Gal-3 inhibisyonunun sol ventrikül kasında Reaktif İnterstisyel Fibrozisi tersine çevirebileceğini ifade etmişlerdir.

CT-1 kardiyak myositlerde sitokinlerle indüklenen apoptoza karşı koruyucu rol oynamaktadır (Benigni ve ark. 1996; Pulkki, 1997; Sheng ve ark. 1997). CT-1'in erken ekspresyonun, proinflamatuvar sitokin ekspresyonlarını inhibe ederek ve kardiyak miyositlerde DNA sentezini indükleyerek telafi edici bir hipertrofi ve koruyucu bir rol oynamaktadır (Okuno ve ark. 2000). Çalışmamızda CT-1 artışının proinflamatuvar ya da antienflamatuvar etkinliği belirlenememiş ancak Gal-3 artışı ile CT-1 artışının birlikte olması daha çok fibrozisten korumada etkinliği olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda plazma düzeylerinde artışları ilk defa değerlendirilen bir çalışmada, CT-1'in sol ventriküler hipertrofinin şiddeti ile ilişkili bir sitokin olduğu ifade edilmektedir (Monserrat ve ark. 2011). Her ne kadar yukarıdaki çalışma ile çelişiyor gibi görünse de CT-1 kardiyak myositleri inflamasyondan korumada hafif bir hipertrofiye sebep olmanın yanı sıra ilerlemiş hipertrofik kardiyak myositlerdeki artışlarının kalıcı olabileceği görülmektedir. Çalışmamızda genç köpeklerin viral enfeksiyonlarından olan parvoviruste CT-1'in hem proinflamatuvar başlangıçlı ve devamında antienflamatuvar etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Bunun açıklığa kavuşturulması için daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Veteriner hekimlikte parvovirus enfeksiyonlu köpeklerde CT-1 ve GAL-3'in ilk defa biyobelirteç olarak araştırıldığı çalışmamız bu hali ile bir ildir. Ayrıca <3 aylık köpek yavrularında belirlenen kısa QT ve CPV'ye bağlı miyokarditis arasındaki ilişki ilk defa değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlayıcı tarafları da bulunmaktadır. Bunlardan ilki, çalışma gruplarının sadece parvoviral enteritisli köpeklerden oluşmasıdır. Halbuki köpeklerdeki diğer kardiyak hastalıklar için de bu parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesi kardiyak biyobelirteç diyebilmek için gereklidir. İkincisi, parvovirusün köpeklerde miyokarditisle birlikte hemorajik gastroenteritise de neden olmasıdır ve Gal-3 / CT-1'in artışlarının miyokardiyal ve/veya bağırsak hasarından kaynaklanıp kaynaklanmadığının ayırımını yapmada yetersiz kalmıştır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen parvoviral enteritisli köpek yavrularında bu iki belirtecin artışı ile özellikle kalp dokusunda proinflatuar sürecin başlamış olması açıkça ortaya konulmuştur. Diğer taraftan serum düzeyleri ile birlikte doku immunohistokimya çalışmaları beraber yapılarak hangi dokudaki patolojik süreçlere katkıda bulunduklarının değerlendirildiği deneysel çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, parvovirusün erken evresinde Gal-3'ün artışına karşılık, Gal-3'ü inhibe edecek ajanların, viral bazı hastalıklarda tahmin edildiği gibi parvoviral enteritislerde de antiviral bir tedavi seçeneği olup olamayacağı sorusunu akıllara getirebilir. Bir diğer belirteç olan CT-1 için ise proinflatuar ve/veya antienflatuar etkinliklerinin hastalığın hangi evresinde daha baskın özellikte olduğu yeni bir araştırma konusu olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Acciacca RA, Sullivan LA, Webb TL, Johnson V, Dow SW. Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **2020**, 30(5), 525-533.
2. Adamik KN, Burgener IA, Kovacevic A, Schulze SP, Kohn B. Myoglobin as a prognostic indicator for outcome in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of veterinary emergency and critical care*, **2009**, 19(3), 247-253.
3. Aktas M, Auguste D, Lefebvre HP, Toutain PL, Braun JP. Creatine kinase in the dog: a review. *Vet Res Commun*, **1993**, 17(5):353-69.
4. Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS ve ark. New gender-specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac MRI. *Hypertension*, **2004**, 44(2), 175-179.
5. Alves F, Prata S, Nunes T, Gomes J, Aguiar S ve ark. Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC Veterinary Research*, **2020**, 16(1), 1-11.
6. Archer, J. Cardiac biomarkers: a review. *Comparative Clinical Pathology*, **2003**, 12(3), 121-128.
7. Areshkumar M, Vijayalakshmi P, Selvi D. Evaluation of Prognostic Indicator Based on the Electrical Conductivity of the Heart in Canine Parvovirus Enteritis, **2018**.
8. Arslan HH, Aksu DS, Terzi G, Nisbet C. Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Rev Med Vet-Toulouse*, **2012**, 2(163), 55-9.
9. Atmaca N, EMRE B. Köpeklerde elektrokardiyografi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2009**, 6(2):135-142.
10. Aytekin İ. Evcil Hayvanlarda Kalp Yetmezliği ve Klinik Önemi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, **2009**, 2(2), 49-55.
11. Azetaka M, Hirasawa T, Konishi S, Ogata M. Studies on canine parvovirus isolation, experimental infection and serologic survey. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science*, **1981**, 43(2), 243.
12. Bağcı G. Perikardiyal Effüzyonlu Köpeklerde Kardiyopulmoner Biyobelirteçler ve Ekokardiyografik Muayene.Yüksek lisans tezi.Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, **2019**.
13. Benigni F, Sacco S, Pennica D, Ghezzi P. Cardiotrophin-1 inhibits tumor necrosis factor production in the heart and serum of lipopolysaccharide-treated mice and in vitro in mouse blood cells. *Am J Pathol* **1996**, 149:1847–1850.
14. Besler C, Lang D, Urban D, Rommel KP, von Roeder M, ve ark. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker. *Circ Heart Fail*, **2017**, 10(3), e003804.
15. Bhat AA, Wadhwa DR, Imran S, Chander V. Plasma concentration of creatine kinase-MB isoenzyme in dogs with intestinal form of canine parvovirus-2 infection. *Comparative Clinical Pathology*, **2014**, 23(3), 665-667.
16. Bienzle D. Monocytes and macrophages In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, eds. *Schalm's Veterinary Hematology*, 5th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, **2000**, 318–325.
17. Bivona G, Bellia C, Sasso BL, Agnello L, Scazzone C ve ark. Short-term changes in gal 3 circulating levels after acute myocardial infarction. *Archives of medical research*, **2016**, 47(7), 521-525.
18. Black JW, MA H, HS P, CS B. Parvoviral enteritis and panleukopenia in dogs. **1979**.
19. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*, **2020**, Dec 3;21(23):9232.
20. Bloom ME, Kerr JR. Pathogenesis of parvovirus infections. *Parvoviruses*, **2006**, 323-325.
21. Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. Creatinine in theDog: A Review. *Vet Clin Pathology*, **2003**, 32(4):162-179.
22. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure. *New England Journal of Medicine*, **2008**, 358(20), 2148-2159.

23. **Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A, Tempesta M, Cavalli A ve ark.** Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. *Journal of General Virology*, **2001**, 82(12), 3021-3025.
24. **Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, Lombard CW.** Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, **2006**, 20(2), 277-283
25. **Buttà C, Zappia L, Lattera G, Roberto M.** Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, **2020**, May;25(3):e12726.
26. **Carmichael LE, Joubert JC, Pollock RV.** Hemagglutination by canine parvovirus: serologic studies and diagnostic applications. *American journal of veterinary research*, **1980**, 41(5), 784-791.
27. **Carr-Smith S, Macintire DK, Swango LJ.** Canine parvovirus: Part 1. Pathogenesis and Vaccination. *Comp Cont Ed Pract Vet*, **1997**, 19(2):125–133.
28. **Castro TX, Rita de Cássia N, Gonçalves LP, Costa EM, Marcello GC ve ark.** Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *The Canadian veterinary journal*, **2013**, 54(9), 885.
29. **Cavalli A, Marinaro M, Desario C, Corrente M, Camero M ve ark.** In vitro virucidal activity of sodium hypochlorite against canine parvovirus type 2. *Epidemiology & Infection*, **2018**, 146(15), 2010-2013.
30. **Chen SF, Wei TZ, Rao LY, Xu MG, Dong ZL.** CT-1-CP-induced ventricular electrical remodeling in mice. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **2015**, 35(1), 21-27.
31. **Chen SS, Sun LW, Brickner H, Sun PQ.** Downregulating galectin-3 inhibits proinflammatory cytokine production by human monocyte-derived dendritic cells via RNA interference. *Cellular immunology*, **2015**, 294(1), 44-53.
32. **Dasgupta A, Wahed A.** Clinical chemistry, immunology and laboratory quality control: a comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice. Academic Press **2013**.
33. **De Abreu CB, Muzzi RA, de Oliveira LE, Schulien T, Coelho MDR ve ark.** Systolic dysfunction by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Cardiology*, **2021**, 34, 93-104.
34. **De Cramer KGM, Stylianides E, Van Vuuren M.** Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Veterinary microbiology*, **2011**, 149(1-2), 126-132.
35. **De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E.** Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, **2013**, 27(5), 998-1010.
36. **Decaro N, Altamura M, Pratelli A, Pepe M, Tinelli A ve ark.** Evaluation of the innate immune response in pups during canine parvovirus type 1 infection. *The New Microbiologica*, **2002**, 25(3), 291-298.
37. **Decaro N, Buonavoglia C.** Canine parvovirus—a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary microbiology*, **2012**, 155(1), 1-12.
38. **Decaro N, Desario C, Addie DD, Martella V, Vieira MJ ve ark.** Molecular epidemiology of canine parvovirus, Europe. *Emerging infectious diseases*, **2007**, 13(8), 1222.
39. **Decaro N, Desario C, Addie DD.** The study of molecular epidemiology of canine parvovirus Europe. *Emerg Infect Dis J*, **2007**, 13:1222–1224.
40. **Decaro N, Desario C, Beall MJ, Cavalli A, Campolo M ve ark.** Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. *The Veterinary Journal*, **2010**, 184(3), 373-375.
41. **Decaro N, Desario C, Billi M, Lorusso E, Colaianni ML ve ark.** Evaluation of an in-clinic assay for the diagnosis of canine parvovirus. *The Veterinary Journal*, **2013**, 198(2), 504-507.
42. **Decaro N, Desario C, Campolo M.** Clinical and virological findings in pups naturally infected with canine parvovirus type 2 Gluc-426 mutant. *J Vet Diagn Invest*, **2005**, 17(2):133–138.
43. **DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW, Coats JR, Hauck ML.** Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *Journal of veterinary internal medicine*, **2002**, 16(5), 553-557.
44. **Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A ve ark.** Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine*, **2018**, 41(2), 599-614.
45. **Dossin O, Rupassara SI, Weng HY, Williams DA Garlick PJ ve ark.** Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, **2011**, 25(2), 215-221.

46. **Durmuş E, Sarı İ.** Akut Kalp Yetersizliğinde Yeni Biyobelirteçler ve Biyobelirteç Kılavuzluğunda Tedavi. Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics, **2015**, 8(3), 1-8.
47. **Elamm C, Fairweather D, Cooper LT.** Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart, **2012**, 98: 835– 840.
48. **Elola MT, Ferragut F, Méndez-Huergo SP, Croci DO, Bracalente C ve ark.** Galectins: multitask signaling molecules linking fibroblast, endothelial and immune cell programs in the tumor microenvironment. Cellular immunology, **2018**, 333, 34-45.
49. **Elsayed NM, Kubesy AA, Salem NY.** Altered blood oxidative stress biomarkers in association with canine parvovirus enteritis. Comparative Clinical Pathology, **2020**, 29(2), 355-359.
50. **Eregowda CG, De UK, Singh M, Prasad H, Sarma K ve ark.** Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. Microbial Pathogenesis, **2020**, 149, 104485.
51. Erişim adresi: http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=viroloji_ders_notu.pdf Erişim tarihi: 30/12/2020
52. **Ettinger SJ, Feldman EC.** Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 4th Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, **1995**, pp :996-1005.
53. **Evans TC, Jehle D** "The red blood cell distribution width". The Journal of Emergency Medicine, **1991**, 9 (1): 71–4.
54. **Fagbohun OA, Jarikre TA, Alaka OO, Adesina RD, Ola OO ve ark.** Pathology and molecular diagnosis of canine parvoviral enteritis in Nigeria: case report. Comparative Clinical Pathology, **2020**, 29, 887-893.
55. **Falk T, Ljungvall I, Zois NE, Höglund K, Olsen LH ve ark.** Cardiac troponin- I concentration, myocardial arteriosclerosis, and fibrosis in dogs with congestive heart failure because of myxomatous mitral valve disease. Journal of veterinary internal medicine, **2013**, 27(3), 500-506
56. **Filer A, Bik M, Parsonage GN, Fitton J, Trebilcock E ve ark.** Galectin 3 induces a distinctive pattern of cytokine and chemokine production in rheumatoid synovial fibroblasts via selective signaling pathways. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, **2009**, 60(6), 1604-1614.
57. **Filipe MD, Meijers WC, van der Velde AR, Boer RA.** Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction and clinical utility. Clin Chim Acta, **2015**, 443:48–56.
58. **Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps P ve ark.** Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. The Veterinary Journal, **2010**, 184(3), 334-339.
59. **Ford J, McEndaffer L, Renshaw R, Molesan A, Kelly K.** Parvovirus Infection Is Associated With Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. Vet Pathol, **2017**, 54(6):964-971.
60. **Fox PR.** Canine myocardial disease. Canine and Feline Cardiology. In: Fox PR(ed)., New York, Churchill Livingstone, **1988**; pp: 467-493.
61. **Franco LG, Fioravanti MCS, Damasceno AD, Borges AC, Soares LK ve ark.** Assessment of serum enzymatic markers of cardiomyocytes injury in female dogs submitted to ketamine S (+), atropin and xylazine association. Acta cirúrgica brasileira, **2009**, 24(1), 36-42.
62. **Gallinella G.** New Insights into Parvovirus Research, **2019**.
63. **Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Nikolaidou B, Chatzopoulou F, Anyfanti P ve ark.** Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension. American journal of hypertension, **2014**, 27(5), 651-655.
64. **Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, Visintainer F,** Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. Journal of the American Veterinary Medical Association, **1985**, 187: 589–594.
65. **Goddard A, Leisewitz AL.** Canine parvovirus. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice **2010**, 40:1041–1053.
66. **Gommeren K, Desmas I, Garcia A, Clercx C, Mc Entee K ve ark.** Cardiovascular biomarkers in dogs with systemic inflammatory response syndrome. Journal of veterinary emergency and critical care, **2019**, 29(3), 256-263.
67. **González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A ve ark.** Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. Endocrine, **2012**, 42(1), 9-17.
68. **Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T.** The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. Arch Intern Med, **2003**, Jan 27;163(2):165-8.

69. **Greene CE.** Infectious diseases of the dog and cat. 4nd.Ed., Elsevier, United States of America **2012**, s.70-73-494.
70. **Güneş V, Eren M, Uyanık F, Aslan Ö, Kibar M. ve ark.** Dilate Kardiyomiyopati, Distemper veya Parvoviral Enfeksiyonlu Köpeklerde Kardiyak Troponinlerin Hızlı Analizleri. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **2014**, 20 (6).
71. **Hall JE, Simpson JW, Williams DA.** BSAVA manual of canine and feline gastroenterology. No. Ed. 2, British Small Animal Veterinary Association, **2005**, s. 118-119.
72. **Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A ve ark.** Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. Biomolecules, **2020**, 10(9):1277.
73. **Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A ve ark.** Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. Archives of medical science: **2017**, AMS, 13(4), 897
74. **Hyun, C.** Cardiac Biomarkers in Small Animal Practice-Can We Detect Heart Disease With Blood Samples? **2011**
75. **Ishiwata K, Minagawa T, Kajimoto T.** Clinical effects of the recombinant feline interferon- ω on experimental parvovirus infection in Beagle dogs. Journal of veterinary medical science, **1998**, 60(8), s. 911-917.
76. **Jagodzinski A, Havulinna AS, Appelbaum S, Zeller T, Jousilahti P ve ark.** Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. International Journal of Cardiology, **2015**, 192, 33-39.
77. **Jeoung SY, Kim,YH, Kim D.** Diagnosis of acid-base disorders in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Clinics*, **2011**, 28(4), 352-356.
78. **Kalli I, Leontides LS, Mylonakis ME, Adamama-Moraitou K, Rallis T ve ark.** Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. Research in veterinary science, **2010**, 89(2), 174-178.
79. **Kang Q, Li X, Yang M, Fernando T, Wan Z.** Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. Clinica Chimica Acta, **2018**, 478, 166-170.
80. **Kaya CT.** Kardiyak Biyobelirteçleri Nasıl Yorumlayalım? Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics, **2009**, 2(2), 26-37
81. **Klyosov AA, Witczak ZJ, Platt D.** Galectins. . Jhon Wiley and Sons, 1st, United States of America, **2008**, p:33-34
82. **Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J ve ark.** Prognostic value of serum acute- phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. Journal of Small Animal Practice, **2010**, 51(9), 478-483.
83. **Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J ve ark.** Tei index (myocardial performance index) and cardiac biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. Research in veterinary science, **2012**, 92(1), 24-29.
84. **Kocaturk M, Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Tecles F, Eralp O ve ark.** Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. Journal of Small Animal Practice, **2015**, 56(2), 119-124.
85. **Köse Sİ, Madem M.** Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **2013**, (2), 30-37
86. **Kristjansson, RP, Oddsson, A, Helgason, H, Sveinbjornsson, G, Arnadottir, GA Ve ark.** Common and rare variants associating with serum levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase. *Nature communications*, **2016**, 7(1), 1-8.
87. **Kubesy AA, Rakha GM, Salem SI, Jaheen AH.** Altered blood procalcitonin, C-reactive protein, and leucocytes count in association with canine parvovirus (CPV) enteritis. Comparative Clinical Pathology, **2019**, 28(4), 1095-1099.
88. **Kubesy AA, Saleh IA, Torad FA, Salem Shaymaa I, Ali ME.** The prognostic value of electrocardiography for canine parvo virus infection in German shepherd puppies Bioscience Research, **2019**, 16(1):234-241.
89. **Lamm CG, Rezabek GB.** Parvovirus infection in domestic companion animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, **2008**, 38(4), 837-850.

90. **Langhorn R, Willesen JL.** Cardiac troponins in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, **2016**, 30(1), 36-50.
91. **Lee GW, Kang MH, Park HM.** Circulating galectin-3 evaluation in dogs with cardiac and non-cardiac diseases. *Frontiers in Veterinary Science*, **2021**, 1168.
92. **Lee TH, Goldman L.** Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Int Med*, **1986**, 105: 221.
93. **Lenghaus C, Studdert MJ.** Generalized parvovirus disease in neonatal pups. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **1982**, 181(1), 41-45.
94. **Lindner D, Westermann D.** Firefighting in viral myocarditis - Extinguish galectin-3 to control the inflamed heart? *J Mol Cell Cardiol*, **2015**, 85:226-8.
95. **Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, deFilippi CR.** Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical biochemistry*, **2014**, 47(6), 327-337.
96. **Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE ve ark.** N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2009**, 296:H404-12.
97. **López-Andrés N, Calvier L, Labat C, Fay R, Díez J ve ark.** Absence of cardiotrophin 1 is associated with decreased age-dependent arterial stiffness and increased longevity in mice. *Hypertension*, **2013**, 61(1), 120-129.
98. **López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, Calvier L, Iñigo C ve ark.** Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension*, **2012**, 60(2), 563-573.
99. **Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J ve ark.** Association of galectin- 3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *European journal of heart failure*, **2012**, 14(1), 74-81.
100. **Macartney L, McCandlish IA, Thompson H, Cornwell HJ.** Canine parvovirus enteritis 1: Clinical, haematological and pathological features of experimental infection. *Vet Rec.*, **1984**, 115(9):201-210.
101. **Macintire DK, Smith-Carr S.** Canine parvovirus. Part II. Clinical signs, diagnosis, and treatment. *Comp Cont Ed Pract Vet* **1997**; 19(3):291-300.
102. **Mannem SR, Ehtesham M, Praveen KN, Gupta V.** Elevated CKMB without myocardial infarction. *Sci Med* **2009**; 1(2).
103. **Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M ve ark.** CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension*, **2019**, 73(3):602-611.
104. **Mazzaferro EM.** Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **2020**, 50(6), 1307-1325.
105. **McClure V.** Evaluation of serum C-reactive protein levels as a predictor of outcome in puppies infected with parvovirus. Doctoral dissertation, University of Pretoria, Pretoria, **2012**.
106. **Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJ.** Experimental viral myocarditis: parvoviral infection of neonatal pups. *Vet Pathol*, **1984**, 21(5):509-515.
107. **Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, Slauson DO.** Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Veterinary pathology*, **1985**, 22(1), 60-71.
108. **Meunier, PC, Cooper, BJ, Appel, MJ.** Experimental viral myocarditis: parvoviral infection of neonatal
109. **Mila H, Grellet A, Desario C, Feugier A, Decaro N ve ark.** Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. *Journal of nutritional science*, 3. **2014**.
110. **Miller MS, Tilley LP, Smith FWK, Fox PR,** Electrocardiography. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, Eds, *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, **1999**, pp. 67-105.
111. **Mischke R, Barth T, Wohlsein P, Rohn K, Nolte I.** Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Research in veterinary science*, **2001**, 70(3), 221-225.
112. **Molesan A, Goodman L, Ford J, Lovering SJ, Kelly K.** The Causes of Canine Myocarditis and Myocardial Fibrosis Are Elusive by Targeted Molecular Testing: Retrospective Analysis and Literature Review. *Veterinary pathology*, **2019**, 56(5), 761-777.

113. **Monserat L, López B, González A, Hermida M, Fernández X.** Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*, **2011**, 32(2), 177-183.
114. **Murata H, Shimada N, Yoshioka M.** Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, **2004**, 168(1), 28-40.
115. **Mylonakis ME, Kalli I, Rallis TS.** Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, **2016**, 7, 91.
116. **Nandi S, Kumar M, Mohapatra TK, Ravishankar C.** Emergence of Canine Parvovirus - 2 Variants and its Impact on Vaccination. *World Applied Sciences Journal*, **2013**, 23 (10): 1366-1376.
117. **Nandi S, Kumar M.** Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of virology*, **2010**, 21(1), 31-44.
118. **Noguchi K, Tomita H, Kanayama T, Niwa A, Hatano Y ve ark.** Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation. *PLoS One*, **2019**, 14(1), e0210971.
119. **Odueko FD.** Literature review on canine parvoviral enteritis variants in Nigeria, **2020** ;9(1):26–32.
120. **Ok M, Er C, Yıldız R.** Evaluation of acute phase proteins and cytokines in dogs with parvoviral enteritis. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, **2015**, 31(3), 143-147.
121. **Okuno M, Nakagawa M, Shimada M, Saito M, Hishinuma S ve ark.** Expressional patterns of cytokines in a murine model of acute myocarditis: early expression of cardiotrophin-1. *Lab Invest*, **2000**, 80(3):433-40.
122. **Osterhaus ADME, Drost GA, Wirahadiredja RMS, Van den Ingh TS.** Canine viral enteritis: Prevalence of parvo-, corona- and rotavirus infections in dogs in the Netherlands. *Veterinary quarterly*, **1980**, 2(4), 181-190.
123. **Otto CM, Drobatz KJ, Soter C.** Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **1997**, 11(2), 65-70.
124. **Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW.** Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2000**, 217(10), 1500-1504.
125. **Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA ve ark.** Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2009**, 235(11), 1319-1325.
126. **Oyama MA.** Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *Clinics in laboratory medicine*, **2015**, 35(3), 555-566.
127. **Öcal N, Ünsüren H.** Parvoviral hemorajik gastroenteritisli köpeklerin sağılırtımında total parenteral beslemenin etkisi *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2009**, 15(2), 237-244.
128. **Özkanlar S, Akçay F.** Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Kardiyak Belirteçler. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, **2014**, 5(1), 35-40
129. **Parrish, CR, Aquadro CF, Car Michael LE.** Canine host range and a specific epitope map along with variant sequences in the capsid protein gene of canine parvovirus and related feline, mink, and raccoon parvoviruses. *Virology*, **1988**, 166(2), 293-307.
130. **Passino C, Barison A, Vergaro G, Gabutti A, Borrelli C ve ark.** Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta*, **2015**, 443:29–38.
131. **Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R ve ark.** Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, **2020**, 128, 104386.
132. **Pennica D, King KL, Shaw KJ, Luis E, Rullamas J ve ark.** Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1995**, 92(4), 1142-1146.
133. **Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, Alfieri AF, Weese JS ve ark.** Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of veterinary internal medicine*, **2018**, 32(2), 707-711.
134. **Pérez R, Francia L, Romero V, Maya L, López I ve ark.** First detection of canine parvovirus type 2c in South America. *Veterinary Microbiology*, **2007**, 124(1-2), 147-152.
135. **Polat U, Aydınlar A, Caliskan S, Boyuk F, Unal O.** The Correlation between Cardiac Enzymes and Cardiotrophin-1 Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiovasc Sci*, **2021**, 34:(5-1).

136. **Pollock RH, Carmichael LE.** Canine viral enteritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **1983**,13(3):551–566.
137. **Pollock RV, Coyne MJ.** Canine parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **1993**, 23(3):555–568.
138. **Polzin DJ, Osborne CA, Lilich JP.** Effects of dietary protein/phosphate restriction in normal dogs and dogs with chronic renal failure. *J Small Anim Pract*, **1991**, 32:289-295.
139. **Pratelli A, Cavalli A, Martella V, Tempesta M, Decaro N ve ark.** Canine parvovirus (CPV) vaccination: comparison of neutralizing antibody responses in pups after inoculation with CPV2 or CPV2b modified live virus vaccine. *Clinical diagnostic laboratory immunology*, **2001**, 8(3), 612-615.
140. **Prittie J.** Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **2004**, 14(3), 167-176.
141. **Proksch AL, Unterer S, Speck S, Truyen U, Hartmann K.** Influence of clinical and laboratory variables on faecal antigen ELISA results in dogs with canine parvovirus infection. *The Veterinary Journal*, **2015**, 204(3), 304-308.
142. **Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ.** Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2014**, 9(6):1015-23.
143. **Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S.** Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology*, **2015**, 25:136
144. **Pulkki KJ.** Cytokines and cardiomyocyte death. *Ann Med*, **1997**, 29:339–343.
145. **Qureshi A, Gurbuz Y, Niazi JH.** Biosensors for cardiac biomarkers detection: A review. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2012**, 171, 62-76.
146. **Reed AP, Jones EV, Miller TJ.** Nucleotide sequence and genome organization of canine parvovirus. *Journal of virology*, **1988**, 62(1), 266-276.
147. **Robinson WF, Huxtable CR, Pass DA, Howell JM,** Clinical and electrocardiographic findings in suspected viral myocarditis of pups. *Australian Veterinary Journal*, **1979**, 55: 351– 355.
148. **Rose-John S.** Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **2018**, 1;10(2):a028415.
149. **Sabbah HN, Singh-Gupta V, Gupta RC.** Galectin-3 Expression in the Left Ventricular Interstitium of Dogs with Chronic Heart Failure: Association with Interstitial Fibrosis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **2019**, 38(4), S247.
150. **Sabbah HN, Singh-Gupta V, Gupta RC.** Inhibition of Galectin-3 Reverses Reactive Interstitial Fibrosis in Left Ventricular Myocardium of Dogs With Chronic Heart Failure. *Circulation*, **2018**, 138:A12472.
151. **Sakarın S, Rungsipipat A, Surachetpong SD.** Galectin-3 in cardiac muscle and circulation of dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, **2016**, 18(1), 34-46.
152. **Salem NY, Yehia SG, Farag HS Soliman SM.** Köpek parvovirus enteritinde hepsidin düzeyi ve kliniko-patolojik değişikliklerin değerlendirilmesi. *International Journal of Veterinary Science* , **2018**, 7 (2), 93-96.
153. **Sarpong KJ, Lukowski JM, Knapp CG.** Evaluation of mortality rate and predictors of outcome in dogs receiving outpatient treatment for parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2017**, 251(9), 1035-1041.
154. **Savigny MR, Macintire DK.** Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of veterinary emergency and critical care*, **2010**, 20(1), 132-142.
155. **Schatzberg SJ, Haley NJ, Barr SC, Parrish C, Steingold S ve ark.** Polymerase chain reaction (PCR) amplification of parvoviral DNA from the brains of dogs and cats with cerebellar hypoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*, **2003**, 17(4), 538-544.
156. **Schettters TP, Kleuskens JA, Van De Crommert J, De Leeuw PW, Finizio AL ve ark.** Systemic inflammatory responses in dogs experimentally infected with *Babesia canis*; a haematological study. *Vet Parasitol*, **2009**, 162(1-2):7-15.
157. **Schmidt BM, Schmieder RE.** Cardiotrophin: its importance as a pathogenetic factor and as a measure of left ventricular hypertrophy. *Journal of Hypertension*, **2005**, 23(12), 2151-2153.
158. **Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering, G.** Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2002**, 221(3), 381-388.

159. **Schoeman JP, Goddard A, Leisewitz AL.** Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *New Zealand veterinary journal*, **2013**, 61(4), 217-222.
160. **Schwens A, Pastoret PP, Burthony G, Thiry E.** Frequence en Belgique de l'infection a parvovirus chez le chien, avant et apres l'observation des premiers cas cliniques. In *Annales de Medecine Veterinaire*. Université de Liège, **1979**.
161. **Senyo SE, Steinhäuser ML, Pizzimenti CL.** Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*. **2013**, 493(7432):433–436.
162. **Shackelton LA, Parrish CR, Truyen U, Holmes EC.** High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2005**, 102(2), 379-384.
163. **Sheng Z, Knowlton K, Chen J, Hoshijima M, Brown JH, and Chien KR.** Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. Divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem*, **1997**, 272:5783–5791.
164. **Siedek EM, Schmidt H, Sture GH, Raue R.** Vaccination with canine parvovirus type 2 (CPV-2) protects against challenge with virulent CPV-2b and CPV-2c. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, **2011**, 124(1-2), 58-64.
165. **Silvestre CFM.** Clínica de animais de companhia: enterite infecciosa por Parvovirus Canino. Master's thesis, Universidade de Évora . **2020**.
166. **Sime TA, Powell LL, Schildt JC, Olson EJ.** Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *Journal of veterinary emergency and critical care*, **2015**, (San Antonio, Tex.: 2001), 25(6), 765-769.
167. **Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW.** Cardiac biomarkers—the old and the new: a review. *Coronary artery disease*, **2010**, 21(4), 244-256.
168. **Singh-Gupta V, Gupta RC, Sabbah HN.** Increased expression of galectin-3 in the interstitium of left ventricular myocardium of dogs with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, **2018**, 20:330-331.
169. **Sleeper MM, Clifford CA, Laster LL.** Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **2001**, 15(5), 501-503.
170. **Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J.** Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of small animal practice*, **2005**, 46(3), 139-145.
171. **Stander N, Wagner WM, Goddard A, Kirberger RM.** Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary radiology & ultrasound*, **2010**, 51(1), 69-74.
172. **Surendhar M, Bharathi MV, Selvaraju G, Rathnapraba S, Kumar RR.** Molecular epidemiology and evaluation of haemato-biochemical parameters in canine parvoviral enteritis dogs in Chennai, India. *Indian Journal of Chemical Studies*, **2018**, 6(6), 119-123.
173. **Suthahar N, Meijers WC, Silljé HH, Ho JE, Liu FT ve ark.** Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*, **2018**, 8(3), 593.
174. **Sykes JE.** Canine parvovirus infections and other viral enteritides. *Canine and feline infectious diseases*, **2014**, 141.
175. **Tabary PZ.** New Era in Diagnosis and Treatment of Canine Parvovirus. **2020**
176. **Tarducci A, Abate O, Borgarelli M, Borrelli A, Zanatta R ve ark.** Serum values of cardiac troponin-T in normal and cardiomyopathic dogs. **2004**.
177. **Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P ve ark.** Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*, **2010**, 31(18), 2197-2204.
178. **Tilley LP.** Manual of canine and feline cardiology. Elsevier Health Sciences. 4 Ed., *Electrocardiography*, **2008**, s.49-65
179. **Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T, Sakai H, Nishiyama K ve ark.** Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, **2007**, 9(10), 1032-1037.
180. **Tupler T, Levy JK, Sabshin SJ, Tucker SJ, Greiner EC ve ark.** Enteropathogens identified in dogs entering a Florida animal shelter with normal feces or diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2012**, 241(3), 338-343.
181. **Uchino Y, Woodward AM, Mauris J, Peterson K, Verma P ve ark.** Galectin-3 is an amplifier of the interleukin-1 β -mediated inflammatory response in corneal keratinocytes. *Immunology*, **2018**, 154(3), 490-499.

182. **Valentine BA, Blue JT, Shelley SM, Cooper BJ.** Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. *J Vet Intern Med*, **1990**, May-Jun;4(3):140-3.
183. **Van den Berg MF, Schoeman JP, Defauw P.** Assessment of acute kidney injury in canine parvovirus infection: comparison of kidney injury biomarkers with routine renal function parameters. *Vet J*, **2018**, 242:8–14.
184. **Walker ST, Feilen CP, Sabine M, Love DN, Jones RF.** A serological survey of canine parvovirus infection in New South Wales, Australia. *The Veterinary Record*, **1980**, 106(15), 324-325.
185. **Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J.** The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed Research International*, **2020**.
186. **Ware WA.** Cardiovascular disease in small animal medicine. Manson/The Veterinary Press., UK, **2007**, 2007, s.47-50
187. **Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M, Saliki JT, Johnson LP.** Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **2011**, 23(3), 576-580.
188. **Yılmaz Z, Şentürk S.** Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enterit. *J Small Anim Pract*, **2007**, 48, 643-650.
189. **Yılmaz Z, Batmaz H, Senturk S,** Evaluation of electrocardiography in treatment with dobutamine in dogs with experimentally induced septic shock. *The Journal of the Faculty of Veterinary Medicine University of Uludag*, **1997**, 16: 29–37.
190. **Yöntem M, Erdoğan BS, Akdoğan M, Kaleli S.** Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kardiyak Markörlerin Önemi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2017**, 2(4), 11-17.
191. **Zamora E, Lupón J, De Antonio M, Galán A, Domingo M ve ark.** Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *International journal of cardiology*, **2014**, 177(1), 171-177.
192. **Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA.** Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. *Chest*, **2005**, 128: 2864–2875.
193. **Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, Giamouzis G, Skoularigis I ve ark.** Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, **2017**, 11(11), 283-295.

ÖZGEÇMİŞ

GİZEM ŞEYMA BÖLÜK; İlk ve orta öğretimini İzmir’de lise eğitimini Ankara’da tamamladı. 2012 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesinde başladı. 7 yılda eğitimini tamamlayarak 2019 yılında mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında yüksek lisansa başladı.

