



**AKUT İŞHAL TEDAVİSİNDE PROBİYOTİK VE
SİNBIYOTİK KULLANIMININ KLİNİK VE
ANTİOKSİDAN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ezgi GEÇTİ

Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abuzer ACAR

Tez No: 2025-007

Afyonkarahisar

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

AKUT İSHAL TEDAVİSİNDE PROBİYOTİK VE SİNBİYOTİK
KULLANIMININ KLİNİK VE ANTİOKSİDAN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Ezgi GEÇTİ

Danışman
Prof. Dr. Abuzer ACAR

Tez No: 2025-007

AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Ezgi GEÇTİ
	Numarası	213317014
	Anabilim Dalı	İç Hastalıkları
	Program	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Akut İshal Tedavisinde Probiyotik ve Sinbiyotik Kullanımının Klinik ve Antioksidan Etkinliklerinin Karşılaştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		16/01/2025
Tez Savunma Sınav Saati		11:30
Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.		
Başkan	Prof. Dr. Abuzer ACAR	İmza
Üye	Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU	İmza
Üye	Dr. Öğr. Üyesi A. Cihat TUNÇ	İmza
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır. Prof. Dr. Esmâ KOZAN Enstitü Müdürü		

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

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

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

beyan ederim.

16/01/2025

Ezgi GEÇTİ

ÖZET

AKUT İSHAL TEDAVİSİNDE PROBİYOTİK VE SİNBİYOTİK KULLANIMININ KLİNİK VE ANTİOKSİDAN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Akut ishal köpeklerde en yaygın olarak karşılaşılan klinik bulgulardan biridir. Multifaktöriyel kökene sahip olan akut ishal özellikle yavru köpeklerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Akut ishal uygun şekilde yönetilmediği takdirde kronik enteropatilere dönüşmeye eğilim göstermektedir. Akut ishalin en yaygın nedenlerinin başında enfeksiyon etkenlerinden ileri gelen ishaller yer almaktadır. Bu nedenle destekleyici tedavinin yanında hem spesifik hem de ampirik antibiyotik kullanılması klinik pratikte yaygın karşılaşılan bir uygulamadır. Bu tez çalışmasının amacı akut ishal tedavisinde probiyotik ve sinbiyotik suşlarının klinik etkinliğini antibiyotikler ile karşılaştırmaktır. Çalışmada yer alan köpekler dört gruba ayrıldı. Birinci gruba destekleyici tedaviye ek olarak sefazolin sodyum, ikinci gruptaki köpeklere Enteroccus faecium, üçüncü gruptaki köpeklere Enterococcus faecium, Bacillus coagulans, Lactobacillus acidophilus suşları ile birlikte fruktooligosakkarit ve mannanoligosakkarit, dördüncü gruptaki köpeklere ise Saccharomyces boulardii suşları uygulandı. Sonuç olarak, hem dışkı kıvamının normale dönmesinde hem de oksidatif hasarın giderilmesinde en etkili tedavinin Saccharomyces boulardii suşunun olduğuna kanaat getirildi.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, İshal, Probiyotik, Sinbiyotik

SUMMARY

COMPARISON OF CLINICAL AND ANTIOXIDANT EFFECTS OF PROBIOTIC AND SYNBIOTIC USE IN THE TREATMENT OF ACUTE DIARRHEA

Acute diarrhea is one of the most common clinical findings in dogs. Acute diarrhea, which has a multifactorial origin, is an important cause of morbidity and mortality, especially in puppies. Acute diarrhea tends to develop into chronic enteropathies if not managed appropriately. One of the most common causes of acute diarrhea is diarrhea caused by infectious agents. Therefore, the use of both specific and empirical antibiotics in addition to supportive treatment is a common practice in clinical practice. The aim of this thesis was to compare the clinical efficacy of probiotic and synbiotic strains with antibiotics in the treatment of acute diarrhea. The dogs in the study were divided into four groups. The first group received cefazolin sodium in addition to supportive treatment, the second group received *Enterococcus faecium*, the third group received *Enterococcus faecium*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus acidophilus* strains with fructooligosaccharide and mannanoligosaccharide, and the fourth group received *Saccharomyces boulardii* strains. As a result, it was concluded that *Saccharomyces boulardii* strain was the most effective treatment for both normalization of fecal consistency and removal of oxidative damage.

Keywords: Antibiotics, Diarrhea, Probiotics, Synbiotics

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	
ÖZET	I
SUMMARY	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER	VII
ÇİZELGELER	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1. İntestinal Emilim ve Sekresyonun Fizyolojisi	1
1.2. İshalin Patofizyolojisi	3
1.2.1. Malabsorbtif İshal	3
1.2.3. Ozmotik İshal	4
1.3. İshalin Patogenezi	5
1.4. Akut İshalin Etiyolojisi	7
1.4.1. Salmonellosis	7
1.4.1. Enterik Escherichia coli Enfeksiyonları	8
1.4.3. Campylobacteriosis	10
1.4.4. Enterik Clostridial Enfeksiyonlar	11
1.4.5. Parvoviral Enteritis	12
1.4.6. Enterik Coronavirus Enfeksiyonu	15
1.5. Probiyotik ve Sinbiyotikler	16
1.5.1. Probiyotiklerin Özellikleri	16
1.5.2. Etki Mekanizması	17
1.5.3. Probiyotiklerin Terapötik Kullanımı	18
1.6. Akut İshalin Tedavisi	18
2. MATERYAL ve METOT	22
2.1. Hayvan Materyali	22
2.2. Çalışma Grupları	22
2.3. Numunelerin Alınması ve Ölçümler	23
2.4. Dışkı Skorlaması	24
2.5. İstatistiksel Analizler	25

3. BULGULAR	26
3.1. Hematolojik Bulgular	26
3.2. Biyokimyasal Analizler	27
3.3. ELISA Bulguları	37
4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
6. KAYNAKLAR	41



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

<: Küçüktür

>: Büyüktür

µg: Mikrogram

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ANOVA: Analysis of Variance (ANOVA)

ATP: Adenozin trifosfat

ATPaz: Adenozin trifosfataz

CDS: Kognitif Disfonksiyon Sendrom

mmHg: Milimetre civa

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ß: Beta

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

Na: Sodyum

H: Hidrojen

EPEC: Enteropatojenik Escherichia coli

IBD: Yangısal bağırsak hastalığı

TNF: Tümör nekroz faktör

α: Alfa

IV: İntravenöz

HUS: Hemolitik üremik sendrom

CPV: Canine parvovirus

CCV: Canine coronavirus

Mg: miligram

Kg: Kliogram

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 3.1. Hemogram bulgularının günlere göre karşılaştırılması	24
Şekil 3.2. Glikoz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	24
Şekil 3.3. Total protein değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	26
Şekil 3.4. Albümin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	26
Şekil 3.5. Globulin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	28
Şekil 3.6. Trigiserit değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	28
Şekil 3.7. Total kolesterol değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	29
Şekil 3.8. Aspartat aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	30
Şekil 3.9. Alanin aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	31
Şekil 3.10. Total bilirubin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	31
Şekil 3.11. Alkalen fosfataz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)	33
Şekil 3.12. Gama glutamil transferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	33
Şekil 3.13. Kan üre nitrojen değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	24
Şekil 3.14. Kalsiyum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)	24
Şekil 3.15. Fosfor değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)	26
Şekil 3.16. Total antioksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	26
Şekil 3.17. Total oksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	28

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 3.1. Hemogram bulgularının günlere göre karşılaştırılması (109/L)	23
Çizelge 3.2. Glikoz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	25
Çizelge 3.3. Total protein değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	27
Çizelge 3.4. Albümin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	29
Çizelge 3.5. Globulin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)	30
Çizelge 3.6. Triglicerit değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	32
Çizelge 3.7. Total kolesterol değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	23
Çizelge 3.8. Aspartat aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	25
Çizelge 3.9. Alanin aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	27
Çizelge 3.10. Total bilirubin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)	29
Çizelge 3.11. Alkalen fosfataz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	30
Çizelge 3.12. Gama glutamil transferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	32
Çizelge 3.13. Kan üre nitrojen değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	23
Çizelge 3.14. Kalsiyum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	25
Çizelge 3.15. Fosfor değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)	27
Çizelge 3.16. Total antioksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	29
Çizelge 3.17. Total oksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması	30
Çizelge 3.18. Grup I’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları	32
Çizelge 3.19. Grup II’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları	23
Çizelge 3.20. Grup III’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları	25
Çizelge 3.21. Grup IV’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları	27

1. GİRİŞ

İshal, dışkıdaki sıvı miktarının artmasına eşlik eden defekasyon sıklığı ve dışkı miktarının artışı olarak tanımlanabilmektedir. İshal olguları süresine göre sınıflandırıldığında 3-7 gün süren ishaller akut, 8-13 gün süren ishaller uzamış, 14-21 günden uzun süren ishaller ise kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut diyare hastanın yaşamını tehdit etmeyecek şekilde hafif veya hasta yaşamını risk altında bırakacak kadar şiddetli olabilir. Genç köpeklerde genellikle enterik enfeksiyonlar nedeniyle şekillenir. Ek olarak parazit enfestasyonlar ve protozoalar da akut diyarenin sebepleri arasındadır. Yetişkin köpeklerde parazit ve diyetle ilgili nedenler daha yaygındır. Akut alevlenmeler şeklinde ortaya çıkan kronik diyare, akut hastalıklardan ayrılmalıdır. Akut diyarenin hafif formunda çoğu hasta semptomatik ve destekleyici tedaviler ile sağlığına kavuşur. Bu hastalarda uygulanan tanısal testler genellikle dışkı muayenesi ve sıvı-elektrolit kaybının belirlendiği laboratuvar testleriyle sınırlıdır. Akut diyarenin şiddetli formunda ise mortaliteye neden olabilecek nedeni saptamak için tam kan sayımı, serum biyokimya paneli incelemesi ve çeşitli hızlı tanı testlerinin kullanılması gerekebilir. Bu hastalar prognoz değişmekle birlikte destekleyici tedaviye ek olarak altta yatan nedene yönelik yapılan sağıltım uygulamalarıyla sağlıklarına kavuşurlar (Hubbard vd., 2007; Brandt vd., 2015).

1.1. İntestinal Emilim ve Sekresyonun Fizyolojisi

İnce bağırsakların üst kısmına gelen sıvının büyük bir kısmı endojen gastrointestinal salgılardan, az bir kısmı ise oral alımdan gelir. Bağırsak mukozası, su ve elektrolit emiliminin ve sekresyonunun büyük çoğunluğunun ince bağırsakta meydana geldiği karmaşık bir epiteldir. Su ve elektrolit transportunda bağırsak mukozasının hücreler arası bağlantılardaki membranda porlar bulunan yarı geçirgen bir zar gibi davrandığı ileri sürülmektedir. Suyun hareketi ise tamamen pasiftir, sodyum başta olmak üzere solütlerin transelüler emilimiyle oluşturulan ozmotik gradyanlara yanıt olarak paraselüler olarak

geçer. Jejunum, ince bağırsağın en geçirgen alanıdır. Burada besinlerin sindirimi ve emilimi sırasında lüminal osmolalitede hızlı değişiklikler olur. Bu bölgedeki en önemli emilim mekanizmaları glikoz, galaktoz, aminoasitler ve tripeptitler gibi organik substratların sodyumla eş taşınımıdır. İleum ise jejunumdaki sodyum ve organik substratların emilimi konusunda aynı şekilde işlev görse de suya daha az geçirgendir. Bu durum, spesifik elektrolit emilim mekanizmalarını daha önemli hale getirmektedir (Surawicz, 2010; Whyte ve Jenkins, 2012).

Genel su emilimi, özellikle sodyum olmak üzere elektrolitlerin hareketine bağlıdır. Sodyum emiliminin primer mekanizması, SGT1 aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Sekonder mekanizma ise aktif sodyum-hidrojen değiştirici aracılığıyla yapılmaktadır. Aktif sodyum-glikoz ve sodyum-hidrojen pompaları sodyumun enterositlerden emilimini sağlayarak hücrelere taşınmasına aracılık eder. Bunu takiben bazolateral membranda bulunan sodyum-potasyum ATPaz aracılığıyla epitel hücrelerden dolaşıma aktif olarak pompalanır. Sodyumun hareketi, aminoasitlerin, glikozun ve galaktozun membran boyunca aktif taşınması için enerji sağlar. Fırça kenar membran üzerinde di ve tripeptid aminoasit taşınması hidrojen iyonu geri emilimiyle birlikte yapılır. Bu da fırça kenar membran boyunca elektropotansiyel yaratılmasını sağlayarak sodyumun taşınmasına yardımcı olur. ATPaz sodyum-potasyum pompası kriptlerin ve villusların bazolateral membranında bulunur. Villus uçlarında yer alan epitel hücreler net emilimde aktifken, kriptlerdeki hücreler elektrolit ve suyun net sekretörleri olarak işlev görmektedir. Kriptlerde daha yüksek seviyelerde siklik AMP ve kalsiyum iyonları olduğunda açılan çift yönlü lüminal bir sodyum-klor kanalı vardır. Bu kanallar açık olduğunda sodyum, klor ve suyun lümene doğru net hareketi olur. Sonuç olarak, bu kanalda hafif bir değişiklik meydana geldiğinde sekresyon önemli ölçüde artmaktadır. Genel olarak klor ve bikarbonat gibi iyonların geri emilimi, hem ileumda hem de kolonda bulunan klor-bikarbonat değişim pompasıyla sodyumun geri emilimine bağlıdır. Kolon ayrıca sıvının yeterli geri emilimi için de önemlidir. Su ve elektrolit emiliminin çoğu ince bağırsakta gerçekleşse de, hastanın ishal olup olmayacağını belirleyen genellikle kolon fonksiyonunun yeterliliğidir getirmektedir (Surawicz, 2010; Whyte ve Jenkins, 2012).

1.2. İshalin Patofizyolojisi

Gastrointestinal sisteme giren suyun neredeyse tamamı absorbe edilir. Bu yüzden dışkı genellikle az miktarda su içerir. Gastrointestinal sistemdeki sıvının %99'u absorbe edilirken yalnızca %1'lik kısmı dışkıyla atılır. Bu sıvıların %52'si duodenum ve jejunum tarafından absorbe edilir. İleum, ince bağırsaklardaki emilimin %35'inden sorumludur. Kolon ise gastrointestinal sistemdeki sıvının %12'sini absorbe eder. Sekresyon ve absorpsiyon arasında uyumsuzluk olduğunda ishal şekillenir. İshal oluşumuna göre malabsorbtif ishal, sekretorik ishal ve ozmotik ishal olmak üzere üçe ayrılır (Goff, 2015).

1.2.1. Malabsorbtif İshal

Malabsorbtif diyare emilimdeki yetersizlik nedeniyle şekillenir. Buna göre lümene salgılanan sıvı olması gerektiği kadar emilemez. Malabsorbtif diyare genellikle gastrointestinal epitelin kaybı nedeniyle şekillenir. Bu denli kayıp çoğu durumda viral, bakteriyel ya da protozoal enfeksiyonlar nedeniyle meydana gelir. Bakteri ve viruslar tight junction'lara ve villöz absorbtif hücrelere hasar verirler. Bu enfeksiyonlar villuslarda enterosit kaybına neden olurlar. İntestinal enfeksiyonlar villusların kısalmasına yol açar. Çünkü kaybedilen hücre oranı hücre replasman oranından fazladır. Kısa villuslar iki sebepten dolayı emilimin azalmasına neden olur;

- Absorbtif intestinal yüzey bölgesinin mutlak kaybı vardır.
- Kaybedilen hücreler villusların üst bölgesinde yer alan olgun hücrelerdir. Bu olgun hücreler membran-faz sindirim enzimlerine ve sodyumun birlikte taşınımı için taşıyıcı proteinlere sahiptir (Herdt ve Sayegh, 2013).

Yani bu hücrelerin kaybı besinlerin sindirimini ve emilimini azaltır. Suyun ozmotik emilimi için besinlerin emilimi gerekli olduğundan besinlerin emilimi azaldığında sıvı emilimi de azalır. 20 kg'lık bir köpekte bağırsağın bir bölümündeki enteritis nedeniyle sıvı emilim etkinliğinin %99'dan %90'a düşmesi, dışkıdaki su miktarını 35 ml'den 275

ml'ye çıkaracak ve dolayısıyla aşırı sulu bir dışkıya neden olacaktır. Gastrointestinal sistemdeki hasar kolon ile sınırlıysa ve kolondan sıvı emilimi yoksa dışkıdaki su miktarı kolonun absorbe edeceği umulan 365 ml kadar daha artacaktır. Ancak ince bağırsağın geniş bir kesiminde meydana gelen hasar dışkıdaki su miktarını 2650 ml'ye kadar artırabilir (Ehrenpreis, 2011; Herdt ve Sayegh, 2013; Goff, 2015; Gaschen, 2016).

1.2.2. Sekretorik İshal

Sekretorik diyare intestinal sekresyon oranının absorbtif kapasiteyi aştığı durumlarda şekillenir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar yalnızca villöz absorbtif hücreleri yıkımlamakla kalmaz, aynı zamanda kript ve goblet hücreleri tarafından hipersekresyona neden olan yangısal yanıtı başlatır. Bu durum dışkıyla kaybedilen su miktarını oldukça artırır. Eğer uyarım hafifse bağırsaklar emilimi artırarak cevap verir ve diyare şekillenmez. Ancak sekresyon, artırılmış emilim yanıtını aşacak kadar fazlaysa diyare şekillenir. Sekretorik diyarenin özellikle yenidoğanlar olmak üzere tüm hayvanların sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi üzerinde yıkıcı etkileri vardır. Enterotoksijenik *Escherichia coli* ve Canine parvoviral enteritis enfeksiyonları sekretorik diyareye neden olan hastalıklara örnek olarak verilebilir (Ehrenpreis, 2011; Herdt ve Sayegh, 2013; Goff, 2015; Gaschen, 2016).

1.2.3. Ozmotik İshal

Ozmotik diyare sindirimin ya da absorbsiyonun baskılandığı durumlarda şekillenir. Sindirilemeyen veya emilemeyen maddelerin tüketilmesi bağırsak lümeninde fazla miktarda sıvı birikmesine ve dolayısıyla diyareye neden olur. Ozmotik diyare özellikle genç hayvanlarda aşırı beslemeyi takiben gelişebilir. Örneğin, süt laktoz içerir ve yenidoğanlar villöz enterositlerin fırça kenarlarında(mikrovillus) laktaz enzimine sahiptirler. Ancak, hayvanlar aşırı miktarda sütle beslendiğinde laktazın laktozu parçalama kapasitesi aşılır ve emilemeyen laktoz dışkıyla çıkarken suyu ozmotik olarak sürükler (Ehrenpreis, 2011; Herdt ve Sayegh, 2013; Goff, 2015; Gaschen, 2016).

1.3. İshalin Patogenezi

İshal patogenezi çok sayıda mekanizmaya sahiptir. Bugüne kadar enfeksiyöz ishaller üzerinde kapsamlı incelemeler yapılmıştır. Bakteriyel enterotoksinler taşıyıcı reseptörlerle etkileşime girerler ve böylece ya sekresyonda artışa ya da absorpsiyon yolaklarını engelleyebilecekleri gibi her iki mekanizmayı aynı anda da tetikleyebilirler. Enterotoksinler ile ilgili en sık karşılaşılan etkileşim, ince bağırsak ve kolonda Na ile H değişiminin inhibisyonudur. Sekresyonu uyaran peptitler arasında sodyum transportunun belirli yolaklarını kontrol eden hücre içi cAMP, cGMP ve kalsiyumdaki değişiklikler yoluyla etki eden ACH, serotonin, histamin ve inflamatuvar sitotoksinler bulunur. İlaçlar ve toksinler normal mekanizmaları bozabilir ve ishale neden olabilir. Toksinler veya sekretagoglar, enfeksiyon ve IBD’de ishale rol oynayabilecek zorunlu su akışıyla klor salgılanmasını lümene yönlendirebilir. Son yıllardaki kanıtlar, serotoninin enterik patojenler için bir hedef olabileceğini göstermektedir. Örneğin, enteropatojenik E.coli, ishale neden olduğu bilinen bir patojendir. EPEC mukozal hücrelere yapışarak hücreleri yıkımlar, bariyer fonksiyonunu bozar ve sodyum, klor ve bütiratın emiliminin azalmasına neden olur. EPEC’in aynı zamanda bağırsak serotonin taşıyıcı fonksiyonunu ve ekspresyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur (Esmaili vd., 2009; Surawicz, 2010).

İnflamasyon, birçok farklı mekanizmayla ishale neden olur. İnflamasyon, mononükleer hücrelerin proinflamatuvar sitokinler ve eikozanoidler salgılamasına neden olur. Bu durum emilimin azalmasına neden olurken sekresyonda artışa neden olmaz. TNF- α , interferon- γ ve interlökinler olmak üzere birçok inflamatuvar sitokin sodyum transportunu engeller. Bağırsaktaki sodyum iyonu ile ilişkili taşıyıcı kanalları ve bunları aşağı regüle eden proteinlerin IBD ile ilişkili ishale katkısının araştırıldığı çalışmalarda NHE1, NHE3, EnaC ve bazolateral sodyum-potasyum ATPaz dahil olmak üzere birden fazla sodyum taşıyıcı proteinin aşağı yönlü regüle edildiği ortaya konmuştur (Harris vd., 1972; Hawker vd., 1980; Sullivan vd., 2009).

Serotonin, 5-HT reseptör alt tipleri ile etkileşimleri aracılığıyla sıvı ve elektrolitlerin emilimini ve sekresyonunu etkilemektedir. Serotoninin hızlı alımı, bağırsaktaki serotoninini düzenleyen seçici bir serotonin transporteri aracılığıyla gerçekleştirilir. Enterokromaffin hücrelerinden serotoninin aşırı aktif salgılanmasının IBS’de ishale katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. Serotonin transporter fonksiyonunda bozulmalar meydana gelebilmektedir. Serotonin transporterlerindeki değişiklikler hareketliliği değiştirebilir ve bu durum ishale veya konstipasyona katkıda bulunabilir. IBS’li hastalarda serotonin transporterlerinin azaldığı ve enterokromaffin hücrelerinde ise artış meydana geldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda serotonin metabolizmasında da değişiklikler meydana geldiği ortaya konmuştur (Guilarte vd., 2007; Kerckhoffs vd., 2008; Buhner vd, 2009).

Safra asitleri kolesterolden negatif geri bildirim sistemiyle sentezlenir. Azalmış safra asidi emiliminin ishalin patofizyolojisindeki rolü ileal hastalıklarda ve bağırsak rezeksiyonunda ortaya konmuştur. Kolondaki safra asitleri çeşitli mekanizmalarla ishale neden olabilir. Bu mekanizmalar arasında sodyum ve su sekresyonunun uyarılması, mukus sekresyonunu başlatma, kolon hareketliliğini artırma, defekasyonu uyarma ve bağırsak permeabilitesinde azalma vardır. Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler çinkonun ishal şiddetini ve süresini azalttığını göstermektedir. Mekanizması tam olarak bilinmese de enterik patojenler ile girdiği etkileşimden ileri geldiği düşünülmektedir. Çinkonun enterositlerde iyon emilimini uyardığı ve hücre içi cAMP konsantrasyonunu düzenlediği ortaya konmuştur. Sonuç olarak ishalin birkaç farklı mekanizması vardır. Serotonin çalışmaları yeni ilaçlara ve IBS ile IBD patofizyolojisi hakkında yeni anlayışlara yol açmıştır. IBD’li hastalarda sodyum transportunda düzensizlikler görülebilir. Bağırsak safra tuzlarının anormal geri bildirimi, primer safra asidi malabsorbsiyonu olan hastalarda ishale yol açabilir. Çinkonun akut ishalin şiddetini azalttığı gösterilmiştir. (Bhutta vd., 2000; Surawicz vd., 2010).

1.4. Akut İshalin Etiyolojisi

Akut ishal birçok şekilde meydana gelebilir. En yaygın görülen etiyoloji ise enfeksiyöz ajanlardan ileri gelmektedir. Bu durumda ishal, bağırsaktaki zararlı maddelere karşı faydalı bir fizyolojik tepki olabilmektedir. Bu şekilde zararlı enfektif etkenler ve toksinler vücuttan dışarı atılmış olur (Whyte ve Jenkins, 2012).

1.4.1. Salmonellosis

Salmonella spp., Enterobacteriaceae familyasında yer alan gram negatif bakterilerdir. Salmonella türleri birçok hayvan türünün özellikle yeni doğanlarında enterokolitlere neden olarak ölümcül olabilse de köpeklerde genellikle klinik enfeksiyonlara sebebiyet vermez. Köpeklerdeki enfeksiyonlar genellikle süt, et ve yumurta başta olmak üzere gıdalar aracılığıyla şekillenir. Köpeklerin çığ besinler ile beslenmesi ve kontamine olmuş ticari kuru mamaların tüketilmesiyle salmonellosis şekillenir. Koprofaji davranışı da enfeksiyonu ortaya çıkarabilen bir faktördür. Salmonella türleri çevrede uzun süre canlı kalabildikleri için fomitler de bulaşmada önemli rol oynar.

Midenin asidik ortamına dirençli olan Salmonella türleri oral olarak alındığında, bağırsaklara ulaşarak tight junction'ları bozar ve enterositler, ileumdaki M hücreleri ve dendritik hücrelere invaze olurlar. Salmonella spp. ve immun sistem hücreleri ile bağırsak epitele hücrelerinin birbirleriyle etkileşimi sonucunda sitokinler ve kemokinler üretilir. Etkenler bağırsak lenfoid dokularında lokalize olduklarında konak immun yanıtı azalır. Bunun sonucunda, etkenlerin bir süre etrafa yayıldığı latent enfeksiyon şekillenir. İmmunsupresyon durumlarında klinik veya subklinik enfeksiyonlar şekillenebilir.

Klinik enfeksiyon meydana geldiğinde belirtiler, enfeksiyon başlangıcından veya immunsupresyondan 3-5 gün sonra ortaya çıkar. 41°C'ye kadar yükselen ateş, iştahsızlık, letarji ve anoreksiyi takiben kusma, abdominal ağrı ve sulu, mukoid ya da hemorajik diyare gelişir. Diyarenin düzelmesi birkaç hafta sürebilir. Nadiren, 8 haftaya kadar süren

kronik intermittent diyare gelişir. Enfeksiyonun invaziv potansiyeli vardır. Bu nedenle multisistemik enfeksiyonlar da şekillenebilmektedir. Enfekte gebelerde abort görülebilir.

Hafif enfeksiyonlarda yalnızca destekleyici sıvı tedavisi yapılmalıdır. Antibiyotik kullanımı, yayılımı artırması ve direnç gelişimine katkı sağlaması gibi nedenlerden dolayı hafif enfeksiyonlarda önerilmez. Eğer sistemik salmonellosis varsa agresif bir tedavi gerekebilir. Bu agresif tedavi IV sıvı tedavisi, sentetik kolloid veya plazma ile parenteral antibiyotik ilaç uygulamalarını içerir. Çoklu antimikrobiyel ilaç direnci nedeniyle, uygulanacak antibiyotik, kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre belirlenmek zorundadır. Test sonuçlanana kadar ampisilin ve florokinolon kombinasyonları ampirik olarak uygulanabilir.

Salmonellosis'i önlemek için köpeklerin öğünleri pişmiş gıdalardan hazırlanmalı ve hazırlama sırasında hijyen kurallarına dikkat edilmelidir. Koprofajik davranış gösteren köpeklerin bu davranışı engellenmelidir. Hastane ve kliniklerdeki ekipmanlar ve kafesler düzenli olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Salmonellosis tanısı konan köpekler, etkenin etrafa yayılımı duruncaya kadar izole edilmelidir. Fekal kültürler iki haftada bir tekrarlanmalıdır. Arka arkaya üç kültürden negatif sonuç alınması yayılımın durduğunu gösterir.

1.4.2. Enterik Escherichia coli Enfeksiyonları

Escherichia coli, Enterobacteriaceae familyasında yer alan pleomorfik gram negatif bakterilerdir. Gastrointestinal sistemde normal floranın bir parçasıdır. Ancak, bakteriyel virülans faktörleri varlığında ve lokal-sistemik immunitenin baskılandığı durumlarda enterokolitlere neden olurlar. Hayvanlar arasında bulaşma söz konusu olup zoonoz niteliği de taşımaktadırlar. Birçok enfeksiyon gıda kaynaklıdır.

Gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olan E.coli suşları yedi farklı patojenik kaegoriye ayrılmıştır. Bunların her birine patovar denmektedir. Her patovar, oluşturdıkları hastalığın klinik, patolojik ve epidemiyolojik özelliklerini belirleyen karakteristik virölans faktörlerine göre tanımlanır. Yedi patovar şunlardır;

- Enteropatojenik E.coli (EPEC)
- Enterotoksijenik E.coli (ETEC)
- Enterohemorajik E.coli (EHEC)
- Enteroinvaziv E.coli (EIEC)
- Nekrotoksijenik E.coli (NTEC)
- Enteroaggregatif E.coli (EAEC)
- Adherent-invaziv E.coli (AIEC)

Küçük hayvanlarda, bu suşların birçoğunun epidemiyolojisi ve hastalıklardaki rolü iyi bilinmemektedir. Çünkü çoğu çalışmalar insanlar ve çiftlik hayvanlarında yapılmıştır. Buna rağmen, EPEC ve EHEC enfeksiyonları ile köpeklerdeki diyare arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca AIEC suşu ile Boxer ırkı köpeklerdeki granülatöz/histiyositik kolit arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Enteropatojenik E.coli, kromozomlarında eaeA geni taşır. Bu genin kodladığı protein sayesinde bağırsak epiteline tutunurlar ve mikrovillusların lokal kaybına neden olurlar. EPEC, diğer patovarlar gibi endetoksin üretmez. Oldukça sulu, sekretorik diyare yol açar. Enterotoksijenik E.coli, villöz hücrelerin apikal membranındaki bir reseptörü tanıyan Shiga toksini üretir. Böylece adenil siklaz aktive edilir ve cAMP konsantrasyonu artar. Bu durum elektrolitlerin salınmasına neden olur ve diyare, hipovolemi ve metabolik asidoz gelişir. Enterohemorajik E.coli diyareye, hemorajik kolite ve hemolitik-üremik sendroma (HUS) neden olabilir. EHEC, verotoksin üretir. Bu toksinler bağırsak lümeninden emilir ve vasküler endotel hasarına neden olabilir.

E.coli diyarelerinde dehidrasyon ve abdominal ağrı vardır. HUS gelişen köpeklerde kutanöz eritem ve uzuvlarda iyi sınırlanmış, multifokal kutanöz ülserler görülebilir. Ateş ve periferik ödem varlığı da bulgular arasındadır. Granülamatöz kolit görülen Boxer ırkı köpeklerde vücut kondisyonu zayıftır. Rektal palpasyonda bağırsak duvarında kalınlaşma saptanabilir. Dışkı taze kan ve mukus içerebilir.

Şiddetli diyareler IV sıvı tedavisini gerekli kılar. Granülamatöz kolit tanısı konan köpeklerde enrofloksasinin etkili olduğu gösterilmiştir ancak direnç olguları da bildirilmiştir. *Escherichia coli* enfeksiyonlarında kullanılacak antibiyotiğin duyarlılık testi sonucunda belirlenmesi yararlıdır. Duyarlılık testi sonuçlarına göre florokinolonlar, kloramfenikol, rifampin veya trimetoprim-sülfonamidler gibi hücre içine nüfuz edebilen antimikrobiyel ilaçlar tercih edilmelidir.

1.4.3. Campylobacteriosis

Campylobacteriosis, Campylobacteriaceae familyasında yer alan gram negatif *Campylobacter* spp.'lerin neden olduğu enfeksiyonlara verilen isimdir. Tüm *Campylobacter* türleri hem sağlıklı hem de diyareli köpek ve kedilerden izole edilebilmektedir. Klinik olarak sağlıklı köpeklerde etkenin etrafa atılım prevalansı %15-87 arasındadır. *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter helveticus* ve *Campylobacter upsaliensis* köpek dışkılarından en sık izole edilen *Campylobacter* türleridir. Bu türler içerisinde *C.jejuni* ise diğerlerine göre daha sık diyareye sebep olur. Diğer enteropatojenik bakterilerin aksine *Campylobacter* spp.'ler görece daha az virülans faktörüne sahiplerdir. Konağa bağlı faktörler hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. *Campylobacter* spp.'ler bağırsak epitelini istila eder ve apoptoza neden olan sitoletal toksin üretirler.

Campylobacter ile ilişkili diyareler 6 aylıktan küçük köpeklerde daha sık görülür. Diğer bakteri, protozoa ve helmintler de enfeksiyonun şiddetini artırıcı etki yapar. Hafif şiddetli diyareden sulu, mukuslu veya kanlı diyare kadar değişen bir tablo ortaya çıkar. Letarji, iştahsızlık ve bazen kusma gelişebilir. Tenesmus gibi diğer kalın bağırsak diyaresi belirtileri de mevcut olabilir. Yavrularda akut campylobacteriosis esnasında ateş ortaya çıkar. Diyare genellikle 1-2 hafta içerisinde kendini sınırlasa da nadiren kronik bir hal alabilir. Nadiren, ekstraintestinal campylobacteriosis'e bağlı olarak kolesistit gözlemlenebilir.

Komplike olmayan campylobacteriosis olguları, kendini sınırlayan bir eğilim gösterdiğinden destekleyici tedavi ile düzelir. Dışkıdan Campylobacter izolasyonu hastalık nedeninin o olduğunu göstermeyeceğinden spesifik antibiyotik uygulaması bağırsak mikroflorasını daha da bozabilir. Şiddetli enfeksiyonlarda eritromisin ve azitromisin gibi makrolidler ve enrofloksasin gibi florokinolonlar kullanılabilir. Ancak bazı Campylobacter spp.'lerin bu ilaçlara direnç geliştirdiği bildirilmiştir.

1.4.4. Enterik Clostridial Enfeksiyonlar

Köpeklerde enterik clostridial enfeksiyonlardan sorumlu tutulan bakteriler Clostridium difficile ve Clostridium perfringens'tir. Clostridium difficile ve Clostridium perfringens gram pozitif, sporlu ve toksin üretebilen bakterilerdir. Clostridium türleri normal bağırsak mikroflorasında yer alan mikroorganizmalardır. C.difficile, insanlarda olduğu gibi köpeklerde de nozokomiyal diyare ile ilişkilendirilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarla birlikte yaşayan köpekler C.difficile enfeksiyonu açısından risk altında kabul edilir. C.perfringens toprak ve tozda yaygın olarak bulunur. Köpeklerdeki enfeksiyonlar genellikle C.perfringens tip A kaynaklıdır. C.perfringens ve C.difficile'nin köpeklerde diyare sebebi olarak görülmesi hala tartışma konusudur. Bunun sebebi hem sağlıklı hem de diyareli köpeklerden izole edilebilmesidir. Ancak clostridial toksinlerin üretimi ile diyare arasında bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle hem C.perfringens hem de C.difficile'nin toksinler üreterek diyareye neden olduğu kabul edilmektedir. C.difficile beş tane toksin üretir. Oluşturdukları diyarenin

patogenezinde toksin A ve toksin B diğerlerine göre daha önemlidir. Köpeklerde C.perfringens enfeksiyonu nozokomiyal diyare, hemorajik enterit ve akut/kronik kalın bağırsak diyaresi ile ilişkilendirilir. C.perfringens diyaresinin, bağırsak florasında meydana gelen değişikliğin ardından clostridial organizmaların çoğalması ve sporulasyonu sonrasında şekillendiği düşünülmektedir. Peristaltik hareketlerin azalması, diyet değişiklikleri ve antimikrobiyel ilaç kullanımı bağırsak florasındaki değişiklikleri tetikler. C.perfringens diyarelerinde etkenin ürettiği enterotoksinler de rol oynamaktadır.

Diyare hafif ve kendini sınırlayan karakterde olabileceği gibi dehidrasyon ve hipovolemik şokla birlikte şiddetli, hemorajik ve hayatı tehdit edebilecek karakterde de olabilir. Diyare kalın bağırsak diyaresidir. İştahsızlık, kusma, ateş ve abdominal ağrı diğer bulgulardır. Laboratuvar bulguları spesifik değildir. Ancak bazı köpeklerde hematokrit ile total protein konsantrasyonu arasında uyumsuzluk görülür. Total protein normal veya hafif düşükken hematokritte belirgin bir artış görülebilir. Etken izolasyonu, antijen testi, toksinlerin belirlendiği toksin immunoassay ve PCR gibi analizler yapılabilir. Ancak sağlıklı hayvanlarda da etken ve toksinlerinin bulunabileceğinden hastanın öyküsü, klinik bulgular ve diğer hastalıkların eliminasyonu için yapılan testler tanıda daha önemli rol oynar.

Komplike olmayan olgularda destekleyici sıvı tedavisi yeterli olmaktadır. Bu olgularda antibiyotik kullanılmamalıdır. Eğer şiddetli clostridial enterokolit ve sistemik hastalık bulguları varsa antibiyotik kullanılmalıdır. Komplike vakaların çoğu 5-7 günlük antibiyotik tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilir. 24-36 saat içerisinde klinik iyileşme görülmeye başlanır.

1.4.5. Parvoviral Enteritis

Parvoviral enterit, Canine Parvovirus-2 (CPV-2) varyantlarının neden olduğu, çok bulaşıcı, ölümcül bir enfeksiyondur. Parvoviruslar küçük, zarfsız, tek sarmallı DNA

viruslarıdır. Tüm dünyada köpeklerin en yaygın enfeksiyöz hastalıklarından biri olmakla beraber köpeklerdeki viral diyarelerin en sık görülen sebebidir. Daha çok 6 haftalık ile 6 aylık yaş aralığındaki köpekler etkilenir. Rottweiler, Doberman pinchers, Amerikan Pitbull Terrier, İngiliz Springer Spaniel ve Alman Çoban köpekleri diğer ırklara göre daha fazla risk altındadır. Sütten kesilme, kalabalık yetiştirme ve malnutrisyon gibi stresler ile var olan intestinal parazitizm, *Campylobacter* spp., *Clostridium* spp., *Salmonella* spp. ve coronavirus gibi enterik patojenler şiddetli klinik tabloların görülmesine katkı sağlar.

İnkübasyon periyodu 7-14 gündür ancak deneysel enfeksiyonlarda 4 gün kadar daha kısa inkübasyon süreleri gözlemlenmiştir. Virus, orofarengeal lenfoid dokularda çoğalır ve daha sonra viremi şekillenir. CPV gastrointestinal sistem, lenf düğümleri ve kemik iliğinde hızlı bölünen hücreleri hedef alır. Bağırsaktaki hızlı bölünen hücreler, kript hücreleridir. Bu hücreler, yaşlanmış veya hasar görmüş villöz hücrelerin yerini alacak hücrelerdir. Bu sebeple hem kript hücreleri hem de villuslar birkaç gün içerisinde kaybolabilir. Bu durum aynı zamanda erozyona uğramış basal laminayı açığa çıkarır ve artan bağırsak geçirgenliği sonucunda bakteriyel girişe olanak verir. Bakteriler, diffüz hemorajiye neden olacak şekilde lamina propriayı aşındırır ve genellikle septisemi şekillenir. Canine parvoviral enteritte myokarditis tablosu da şekillenebilir.

Enfekte yavruarda genellikle 41°C'ye kadar yükselebilen ateş gözlenir. Kötü kokulu, kanlı ve oldukça sulu diyare şekillenir. Kusma, letarji, iştahsızlık vardır. Abdominal palpasyonda bağırsakların sıvı dolu olduğu hissedilir. Mukozalar solgundur ve kapillar dolum zamanı uzamıştır. Myokarditli hastalar taşipneiktir. Konjestif kalp yetmezliğinin bir sonucu olarak akciğer sesleri artmıştır.

Parvoviral enterit tedavisinde ana amaçlar; sıvı elektrolit dengesinin yeniden sağlanması, metabolik anormalliklerin giderilmesi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların engellenmesidir. Uygun sıvı tedavisi ve kan glukoz konsantrasyonunun olması gereken seviyede tutulması tedavinin en kritik yönünü oluşturur. Kan glukoz konsantrasyonu

günde en az iki kere monitörize edilmelidir. Hipoglisemi varlığında sürekli monitörizasyon faydalı olacaktır. Serum potasyum değerinin de kontrol altında tutulması gereklidir. Ölçülen değerlere göre, uygulanan sıvıya, uygun miktarlarda %2.5 5'lik dekstroz ve potasyum klorid (KCl) eklenmelidir. Aşağıdaki tabloda potasyum replasmanı amacıyla eklenmesi gereken KCl miktarı gösterilmiştir. Eğer elektrolit düzeyleri ve kan glukoz konsantrasyonu düzenli olarak monitörize edilemiyorsa, ampirik olarak, uygulanan sıvıya 20-40 mEq/L potasyum klorid ve %2.5-5 dekstroz eklenebilir.

Sıvı tedavisinin uygulanma yöntemi IV olmalıdır. Kusan ve dehidre yavrularda önerilmese de, maddi durumu hastane ortamında tedaviye izin vermeyen hasta sahiplerinin evde SC sıvı ve antimikrobiyal ilaç uygulamaları ile iyileşebilen vakalar bulunmaktadır. Ancak SC uygulanan sıvılara dekstroz ilave edilmemelidir. Çünkü dekstroz hiperozmotiktir ve dehidrasyonun artmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca enjeksiyon yerinde reaksiyona da sebep olabilir.

Şiddetli protein kaybı varlığında plazma transfüzyonu veya Hetastarch ve Dekstran 70 gibi sentetik kolloidler uygulanabilir. Potansiyel sıvı yüklemesinden kaçınmak için günlük 20 ml/kg doz aşılmamalıdır. Enjektabl ampisilin veya sefazolin'in tek başına kullanımı bazı köpeklerde yeterlidir. Ancak yavruda hemorajik diyare veya SIRS(sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) varsa, penisilin-florokinolon kombinasyonları veya penisilin-aminoglikozid kombinasyonları uygulanmalıdır. Florokinolonların hızlı büyüyen hayvanlarda kıkırdak hasarına yol açabileceği unutulmamalı ve 7 günden fazla kullanılmamalıdır. Aminoglikozidler de nefrotoksik etki yapabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Kusmanın kontrolü amacıyla sürekli infüzyon tarzında metoklorpramid, parenteral ondansetron veya SC maropitant kullanılabilir. Mide koruyucu olarak bir H2 reseptör blokörü olan famotidin kullanılabilir.

Şiddetli parvoviral enterit vakalarında görülen terminal şokta bakteriyel endotokseminin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bunun için toksin bağlayıcıların kullanılması

yararlı olacaktır. Mümkin olan en kısa sürede yavrunun enteral beslenmeye başlaması sağlanmalıdır. Bu durum klinik yanıtın hızlanmasını, kilo alımını ve bağırsak bariyer fonksiyonunun gelişmesini sağlayacaktır. Glutamin takviyesi enterositlerin yenilenmesine katkı sağlar. Viral enfeksiyonlarda güncel yaklaşım immunomodulasyon uygulamalarıdır. Bu amaçla rekombinant feline interferon omega ve rekombinant granülosit koloni stimulan faktör kullanımında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. *Lactococcus spp.* probiyotikler bölgesel IgA seviyesini yükseltmek için verilebilir. Ayrıca anti-enfeksiyöz özelliğinden dolayı C vitamini ve çinko uygulamaları yararlı olur.

1.4.6. Enterik Coronavirus Enfeksiyonu

Canine enterik coronavirus, 6 haftalık yaştan küçük yavrularda hafif diyareye ve bulaşıcı enterite neden olur. Patojenin gerçek önemi tam olarak bilinmemektedir. Ancak diğer enfeksiyöz enteropatilerin morbidite ve mortalitesini artırdığı bilinmektedir. İnkübasyon periyodu 3-4 gündür. Yavrularda salgınlar halinde görülür. Enfekte köpekler 6-9 gün boyunca dışkıları ile virüsü dış ortama yayarlar. Mortalitesi çok düşüktür.

Hastalık erişkinlerde kendini sınırlanır. Çoğunlukla subklinik seyreder. Zaman zaman hafif gastrointestinal belirtilere neden olur. Yavrularda nadiren de olsa şiddetli seyredebilir. Görülen en belirgin semptom diyaredir. Spesifik laboratuvar bulguları konulabilir. yoktur. Tanı hızlı test kitleriyle Etkilenen hayvanların çoğu destekleyici tedaviyle iyileşir. Kusan hastalara 24 saati hiçbir şey verilmez. Rehidrasyonu sağlamak amacıyla kristalloidler 55-66 ml/kg/gün idame 29 dozunda uygulanır. Metoklorpramid 0,2-0,4 mg/kg dozda SC ya da 1-2 mg/kg/gün, IV infüzyon tarzında uygulanır. İnatçı kusmalarda ondansetron 0,1-0,2 mg/kg dozda SC veya IV uygulanır. Hemorajik diyare, nötropeni ya da bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa geniş spektrumlu antibiyotikler uygun dozlarda kullanılır.

1.5. Probiyotik ve Sinbiyotikler

Probiyotik, yaşam için veya yaşam lehine anlamına gelmektedir. FAO/WHO'ya göre probiyotik, ‘Yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmaların mono veya karışık kültürleri olarak tanımlanmaktadır. Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotikleri sinerjistik biçimde birleştiren besin takviyelerini nitelemektedir. Sinbiyotik kullanmanın temel nedeni, gerçek bir probiyotiğin, prebiyotik besini olmadan, sindirim sisteminde olması gerektiği şekilde yaşayamamasıdır. Probiyotik için gerekli besin kaynağı olmadığında oksijene, düşük pH'ya ve sıcaklığa karşı intolerans artmaktadır. Tipik olarak bir sinbiyotik ürün 1-10 milyar aktif hücre içermektedir. Sinbiyotikler, probiyotiklerin hayatta kalma şartlarını iyileştirmek ve belirli sağlık yararlı sağlamak olmak üzere iki şekilde çalışmaktadırlar (Sekhon ve Jairat, 2010).

Son yıllarda, sinbiyotikler üzerine yapılan çalışmalarda artış yaşanmaktadır. Yapılan çalışmaların ana odak noktasını ise hastalıklara karşı uygulamalar oluşturmaktadır. Sinbiyotik bir gıdanın alımı, bağırsak biyoyapısının korunmasıyla bağırsak metabolik aktivitelerinin modülasyonuna yol açmaktadır. Özellikle, beslenme periyodunu takiben kısa zincirli yağ asitleri, ketonlar, karbon disülfür ve metil asetatın önemli ölçüde artması, sinbiyotik gıdaların sağlık üzerinde etkilerinin potansiyelini ortaya koymaktadır (Vitali vd., 2010; Kolida ve Gibson, 2011).

1.5.1. Probiyotiklerin Özellikleri

Uygun bir mikroorganizma suşunun seçimi, probiyotik bir ürün olarak kullanımı için primer gereklilik olarak kabul edilmektedir. Probiyotik preparatlarda kullanılan mikroorganizmalar genel olarak güvenli olarak kabul edilmeli, safra, hidroklorik asit ve pankreas salgısına dirençli olmalı, antikarsinojenik aktiviteye sahip olmalı, bağışıklık sistemini uyarmalı, bağırsak geçirgenliği azaltılmış olmalı, laktik asit üretmeli ve hem midenin asidik koşullarında hem de duodenumun alkali koşullarında hayatta

kalabilmelidir. Günde beş milyar koloni oluşturan birim dozuyla rekabetçi bir büyümeyle sonuçlanan baskın bir saprofit mikrofloraya karşı antagonistik metabolitler üretebilme yeteneğine sahip olmalıdır (Vimala ve Dileep, 2006; Gupta ve Garg, 2009). Etkili bir probiyotik;

- Konakçı üzerinde yararlı etki göstermeli,
- Patojenik ve toksik olmamalı,
- Çok sayıda canlı hücre içermeli,
- Bağırsakta yaşama ve metabolize olma yeteneğine sahip olmalı,
- Depolama ve kullanım sırasında canlılığını koruyabilmeli,
- Hedeflenen konakçı ile aynı türden izole edilmeli,
- İyi duyuşsal özelliklere sahip olmalı (Mayer, 2008).

1.5.2. Etki Mekanizması

Bağırsak mikroflorası üzerindeki etki için önerilen mekanizmalar bağırsak pH'sının düşürülmesi, bağırsak koruyucu metabolitlerinin salınımı, bağırsak hareketliliğinin ve mukus üretiminin düzenlenmesini içermektedir. Probiyotiklerin ayrıca toksin reseptörlerini modifiye etmek ve toksin aracılı patolojileri önlemek için enzimatik mekanizmalar kullanmasının yanında ayrıca rekabetçi inhibisyonla patojenlerin kolonizasyonunu önlemektedir. Fermente süt endüstrisinde kullanılan laktobasiller, süt ürünlerindeki laktoz konsantrasyonunu azaltmak için beta-galaktozidaza sahiptir ve bu, rotavirus gibi organizmalara bağlı ozmotik ishalin şiddetini etkileyebilir (Mcfarlane ve Cummings, 1999; Vimala ve Dileep, 2006; Gupta ve Garg, 2009).

Probiyotiklerin etkinliğine dair üç genel kabul vardır. Bunlar probiyotiklerin konakçının bağışıklık sistemini düzenlemesi, diğer mikroorganizmaları direkt olarak etkilemesi veya mikrobiyal ürünler, konakçı ürünleri veya gıda bileşenleri üzerinde etki etmesidir. Bir probiyotiğin gerçekleştirdiği etkilerin türü metabolik özelliklerine, yüzey moleküllerine ve salgılanan bileşenlere bağlıdır. Belirli bir probiyotik suştaki bu özelliklerin bireysel

kombinasyonu, onun spesifik probiyotik etkisini ve sonuç olarak belirli bir hastalığın önlenmesi veya tedavisi için etkili uygulamasını belirlemektedir (Oelschlaeger, 2010).

1.5.3. Probiyotiklerin Terapötik Kullanımı

Probiyotikler, intestinal kanal boyunca hedeflenen inflamasyon salınan terapötik yükler için bir iletim aracı olarak rol oynamaktadır. Probiyotik bakteriler çok çeşitli hastalıkların, durumların ve sendromların tedavi edilmesi veya önlenmesinde kullanılmaktadır. Terapötik etkinlik için, sinbiyotiklerden beklenen özellikler arasında antimikrobiyal ve antikarsinojenik özellikler, osteoporoz önleme, serum yağ ve kan şekerinde azalma, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve karaciğerle ilişkili beyin disfonksiyonunun tedavisi yer almaktadır. Sinbiyotikleri ve probiyotiklerin klinik etkileri arasında ishalin süresinin azalması, atopik dermatit ve IBS alevlenmelerinde azalmayı IBS remisyonu gibi etkiler yer almaktadır. Probiyotik olarak tanımlanan laktik asit bakterileri ve Bifidobakteriler, bağırsak mikroflorasının bileşimini değiştirmektedir. Prebiyotikler, bağırsakta bulunan probiyotiklerin üremesini seçici bir şekilde uyararak kolon mikroflorasını daha sağlıklı bir hale getirmektedir (Goldin ve Gorbach, 2008; Ogueke vd., 2010).

1.6. Akut İshalin Tedavisi

Kusmanın olup olmamasından bağımsız olarak su, aşırı sıvı ve elektrolit kayıpları kaynaklı yaşamı tehdit eden dehidrasyon potansiyel dehidrasyon nedeniyle akut ishalleri köpekler için en önemli besindir. Glikoz, amino asitler ve elektrolitler içeren oral sıvı tedavisi, genellikle minör sıvı eksikliği olan kusmayan hastalar için veya sıvıya ek olarak idame sıvı gereksinimlerini karşılamak için uygundur. Bunun fizyolojik temeli, sodyum, glikoz ve diğer aktif olarak taşınan moleküllerin eş zamanlı taşınmasıdır. Bununla birlikte sıvı tedavisi sekretorik ishallerde oldukça faydalıdır (Mortier vd., 2015).

Orta ila şiddetli dehidrasyon oral sıvılardan ziyade uygun parenteral sıvı tedavisi ile düzeltilmelidir. Bu durumlarda, kristalloidler sıklıkla uygulanır. Uygulanacak sıvıların tipi ve infüzyon hızı dehidrasyon yüzdesi, elektrolit/asit-baz dengesizliği ve eşlik eden sıvı kayıpları dikkate alınarak vaka bazında seçilmelidir. Elektrolit dengesizliği açısından, hipokalemi mide ve bağırsak salgılarındaki yüksek potasyum konsantrasyonu nedeniyle şiddetli akut gastrointestinal hastalığın öngörülebilir bir sonucudur. Hafif hipokalemi, hipokloremi, hipernatermi veya hiponatremi genellikle akut ishal ve kusma ile de ilişkilidir. Elektrolit bozuklukları başlangıçta uygun parenteral sıvı ve elektrolit tedavisi ve uygun seviyelerde mineral içeren gıdaların verilmesi ile düzeltilmelidir. Sıvı eksiklikleri düzeltildikten sonra, 20 mEq/L potasyum klorür ile desteklenebilen izotonik bir sıvı kullanılarak 70-120 ml/kg/gün hızında idame sıvı tedavisi uygulanır. Hipoglisemik köpeklerde genellikle baz sıvılara sürekli infüzyon hızında %2,5-5 dekstroz takviyesi eklenir. Kolloidal sıvılar, yüksek kalp hızı, dengesiz kan basıncı ve izoyonik kristalloidlere yanıt vermeyen köpeklere uygulanır. Çoğu kritik hastada veya eş zamanlı kardiyak ve renal hastalık bulunan köpeklerde, kolloid uygulaması sırasında arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç sürekli izlenmelidir (Mortier vd., 2015; Tenne vd., 2016; Hansen ve Vigani, 2017).

Köpekler genellikle gönüllü gıda tüketimi gösterene kadar IV sıvılarla beslenir. Ancak, bir hasta özofageal veya nazogastrik tüp yoluyla enteral olarak besleniyorsa, sıvı diyetten gelen su miktarı bakım ihtiyaçlarının hesaplanmasında dikkate alınmalıdır. Veteriner kullanımı için uygun enteral sıvı diyetler ortalama %80 su içerir ve yaklaşık olarak 1 kcal/ml kalorik içeriğe sahiptir (Hansen ve Vigani, 2017).

Diyet tedavisi her zaman köpeklerde akut ishal için tedavi planının bir parçasıdır. Diyet tedavisinde amaç, köpeğin beslenme gereksinimlerini karşılayan, bağırsak hareketliliğinin ve işlevinin normalleşmesine izin veren bir gıda sağlamaktır. İshal atakları geçiren yavru köpekler için diyet, büyüme gereksinimlerini de karşılamalıdır. Köpeklerde akut ince bağırsak ishalini yönetmek için geleneksel olarak birkaç olası beslenme yaklaşımı önerilmiştir. Klinik evrimin sürekli ve dikkatli bir şekilde izlenmesi

koşuluyla bunlar herhangi bir sırayla denenebilir. Geleneksel yaklaşım, önce yüksek derecede sindirilebilir, orta düzeyde yağ içeren düşük kalıntılı bir diyet vermektir. Bu amaç, gastrointestinal hastalıklar için formüle edilmiş ticari veteriner terapötik gıdalar kullanılarak veya dengeli bir ev yapımı diyet uygulanarak gerçekleştirilebilir. Dormülasyona az miktarda çözünür veya karışık lif kaynakları dahil edilebilir. Lif kaynakları dışkı hacmini artırmayıp, sindirilebilirliği bozmamalarının yanında bağırsak hareketliliğini, su dengesini ve mikrobiyotayı normalleştirir. %7-15 kuru madde bazında lif miktarı verilmesi geçiş süresini normalleştirir, toksinlerin tamponlar, fazla suyu tutar ve enzim iletimi, sindirim ve emilim, hormonlar, nöronlar ve düz kasların koordineli eylemlerini yeniden sağlamak için lümen içi uyarılar sağlar. Protein kaynağı olarak ise et ve yumurta gibi yüksek biyolojik değere sahip bir kaynak kullanılmalıdır (Davenport ve Remillard, 2010; Cave, 2012).

Özellikle prebiyotik ve probiyotikler başta olmak üzere tamamlayıcı gıdalar, akut ve kronik vakaların yönetiminde yaygın olarak kullanılırlar. Bağırsakta kolonizasyon olmadan, probiyotiklerle birlikte verilen bakteriler disbiyozun önlenmesi gibi yararlı etkilerle gastrointestinal mikrobiyota kompozisyonunu ve metabolizmasını değiştirebilir. Akut, komplikasyonsuz idiyopatik ishali olan köpeklerde yapılan bir çalışmada, probiyotik uygulaması yapılan grup, bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ishal süresinin kısaldığını ve daha düşük oranda metranidazol alınmasına neden olduğu ortaya konmuştur. Benzer şekilde, akut, kendini sınırlayan gastroenteriti olan köpeklerde yapılan bir çalışmada, probiyotik takviyesinin dışkının normale dönme süresini kısalttığı ortaya konmuştur. Probiyotikler yalnızca dışkı kıvamını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda potansiyel patojenik bakterilerin azalmasını da sağlamaktadır. İshalli köpeklerde probiyotik uygulamasının ardından olumlu etkiler olduğunu öne süren birçok çalışmaya rağmen yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme, bu iddiayı desteklemek için çok daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (Jensen ve Bjornvad, 2019; Pilla ve Suchodolski, 2020; Rossi vd., 2020).

Köpeklerde akut ishal olgularında antibakteriyel ilaç uygulaması olgu bazında uygun bir şekilde değerlendirilmelidir. Amoksisilin-klavulonik asit ve metranidazol gibi farklı moleküller akut ishalde uzun süre çalışılmış ve artık bu moleküllerin esas olarak sepsisi olan veya sepsis riski taşıyan vakalar için saklanması gerektiği kabul edilmektedir. Örneğin, akut hemorajik ishali olan köpeklerde amoksisilin-klavulonik asit uygulamasının klinik belirtilerin şiddeti, dışkı kıvamı ve hospitalizasyon süresi gibi parametreleri önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte metranidazolün bazı akut non-spesifik ishallerde klinik belirtilerin süresini orta düzeyde kısalttığı gösterilmiştir (Unterer vd., 2011; Unterer vd., 2015; Alves vd., 2020).

Antibakteriyellerin gastrointestinal mikrobiyomu üzerindeki etkilerini sınırlamak için akıllıca kullanılması da gerekir. Genellikle ishallerde kullanılan tilozinin sağlıklı köpeklerde de akut ishaldeki duruma benzer şekilde bakteri çeşitliliğinde azalma ile birlikte disbiyozu neden olduğu bildirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerin bazı durumlarda 4 yıl gibi uzun bir süre devam edebilmektedir (Guard vd., 2015; Manchester vd., 2019; Zimmermann ve Curtis, 2019).

Antiasitler, antiemetikler, gastroprotektanlar, anti-inflamatuvar ilaçlar ve analjezikler de klinik belirtilere, hastalığın ciddiyetine ve etiyolojisine bağlı olarak değişken biçimde uygulanırlar. Çok daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmasına rağmen fekal mikrobiyota transplantasyonu ishal olgularında umut verici bir yaklaşımdır. CPV'li yavru köpeklerde, fekal mikrobiyota transplantasyonu ile birlikte standart tedavinin tek başına standart tedaviyle karşılaştırıldığında klinik iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda fekal mikrobiyota transplantasyonunun akut ishallerde disbiyoz indeksini azalttığı ortaya konmuştur (Mortier vd., 2015; Pereira vd., 2018).

Bu tez çalışmasının amacı akut ishal tedavisinde probiyotik ve sinbiyotik suşlarının klinik etkinliğini antibiyotikler ile karşılaştırmaktır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1.Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini gerekli izinlerin alınmış olduğu Ankara ilindeki özel bir veteriner kliniğine akut ishal şikayetiyle başvuran, farklı ırklardan, farklı yaş ve cinsiyetten 28 köpek oluşturdu. Son bir hafta içerisinde probiyotik, antibiyotik ve bağırsak motilitesini etkileyecek ilaç kullanmış olan köpekler çalışma kapsamına dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen köpeklerde hızlı antijen testi ile CPV, CCV, CDV ve Giardia taraması yapıldı.

2.2.Çalışma Grupları

Çalışma kapsamına alınan 28 köpek her bir grupta 7 köpek olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

Grup I

İlk gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan dengeli elektrolit solüsyonu (Neofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Neofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Neofleks®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®), 12 saatte bir 25 mg/kg dozda sefazolin sodyum (Cefozin®) intravenöz ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı.

Grup II

İkinci gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan dengeli elektrolit solüsyonu (Neofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Neofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Neofleks®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®) ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı. Bu gruptaki köpeklere standart tedaviye ek olarak Enterococcus faecium suşu uygulandı.

Grup III

Üçüncü gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan dengeli elektrolit solüsyonu (Neofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Neofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Neofleks®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®) ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı. Bu gruptaki köpeklere standart tedaviye ek olarak *Enterococcus faecium*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus acidophilus* suşları ile birlikte fruktooligosakkarit ve mannanoligosakkarit uygulandı.

Grup IV

Dördüncü gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan dengeli elektrolit solüsyonu (Neofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Neofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Neofleks®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®) ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı. Bu gruptaki köpeklere standart tedaviye ek olarak *Saccharomyces boulardii* suşu uygulandı.

2.3. Numunelerin Alınması ve Ölçümler

Her bir çalışma grubundaki köpeklerden 0. ve 6. günlerde vena cephalica antebrachii aracılığıyla 24G veya 22G intraket kullanılarak damar yolu erişimi sağlandı ve bu damar yolu kullanılarak EDTA içeren tüplere 4 ml kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden WBC, RBC, Hb, PLT, MCV, MCH, MCHC ölçümleri tam otomatik hemogram cihazı kullanılarak yapıldı ve elde edilen sonuçlar kayıt altına alındı (Hasvet VH3, URIT Medical Electronic Co., Ltd., Guangxi, China).

Herhangi bir antikoagülan madde içermeyen tüplere alınan kan örnekleri 450 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi (Elektro-mag, M4808P, Türkiye). Elde edilen kan serumlarından

BUN, AST, ALT, ALP, GGT, Ca, P, glikoz, total protein, albümin, globülin, total bilirubin, trigliserid ve kolesterol ölçümleri yapıldı (RX Daytona+, Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK). ELISA ölçümleri için saklanan kan serumları ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C’de saklandı (Haier Biomedical, DW-86L338J,China).

Elde edilen serum örneklerinde TAS ve TOS ölçümleri Rel Assay Diagnostics marka Total Antioxidant Status Assay Kiti ve Rel Assay Diagnostics marka Total Oxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Şahinbey/Gaziantep/Türkiye). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar mmol/l olarak verildi.

2.4.Dışkı Skorlaması

Her çalışma grubundaki köpeklerde 0., 3. ve 6. günlerde değerlendirilmek üzere Nestle-Purina dışkı skorlama sistemi baz alınarak, dışkı kıvamına göre 1-6 arasında numaralandırılacak şekilde dışkı skorlama tablosu oluşturuldu (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Dışkı Skorlama Tablosu

Dışkı Skoru	Bulgu
1	Katı, sert değil, esnek Segmentli görünüm Alındığında zeminde kalıntı yok
2	Tomruk şekilli, nemli yüzey Görünür segmentasyon yok Alındığında zeminde kalıntı bırakır ancak şeklini korur
3	Çok nemli, çamur kıvamı Tomruk şekilli Alındığında zeminde kalıntı bırakır ve şeklini kaybeder
4	Çok nemli ancak belirli bir şekle sahip Tomruk yerine yığınlar halinde bulunur Alındığında zeminde kalıntı bırakır ve şeklini kaybeder, açık kahverengi
5	Tekstürü var ancak belirgin şekli yok Yığınlar veya noktalar halinde Kahverengi Alındığında zeminde kalıntı bırakır
6	Sulu Tekstür yok Su birikintisi şeklinde, kanlı

2.5.İstatistiksel Analizler

Gruplara ilişkin hematolojik bulgular, biyokimyasal analizler, oksidatif hasar parametreleri ve dışkı skorlamaları 0. ve 6. günlere göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği %5 anlamlılık seviyesinde Duncan testi ile test edilmiştir. Çalışmada derlenen verilerin analizinde SPSS paket programından yararlanılmıştır.

3. BULGULAR

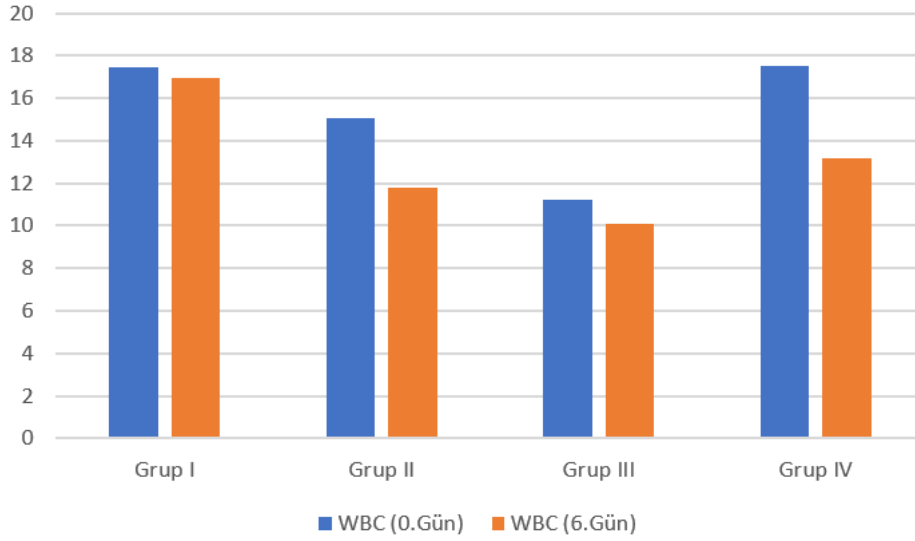
Yapılan bu tez çalışmasında her grup için oluşturulan tedavi protokolleri uygulandıktan sonra tedavilerin etkinliği hematolojik bulgular, biyokimyasal bulgular, oksidatif hasar bulguları ve dışkı skorları çerçevesinde değerlendirilmiş olup, elde edilen bulgular sunulmuştur.

3.1 Hematolojik Bulgular

Hematolojik bulgular kapsamında WBC, RBC, Hb, HCT, MCV, MCH ve PLT değerlendirildi. Hematolojik bulgulardan WBC'nin gruplar içinde günlere göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.1. ve Şekil 3.1'de verildi. Tüm gruplarda yer alan köpeklerden 0. Ve 6. Günlerde alınan kan örneklerinden değerlendirilen WBC, RBC, Hb, HCT, MCV, MCH ve PLT parametrelerinde tedaviye alınan yanıt ile paralellik gösteren bir iyileşme gözlenirse de günler arasında istatistiki anlamlılık içeren bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 3.1. Hemogram bulgularının günlere göre karşılaştırılması ($10^9/L$)

	WBC (0.Gün)	WBC (6.Gün)
Grup I	17,46 $\pm$ 8,4	16,93 $\pm$ 7,0
Grup II	15,03 $\pm$ 14,4	11,82 $\pm$ 3,8
Grup III	11,23 $\pm$ 7,0	10,12 $\pm$ 4,3
Grup IV	17,54 $\pm$ 8,2	13,19 $\pm$ 3,6



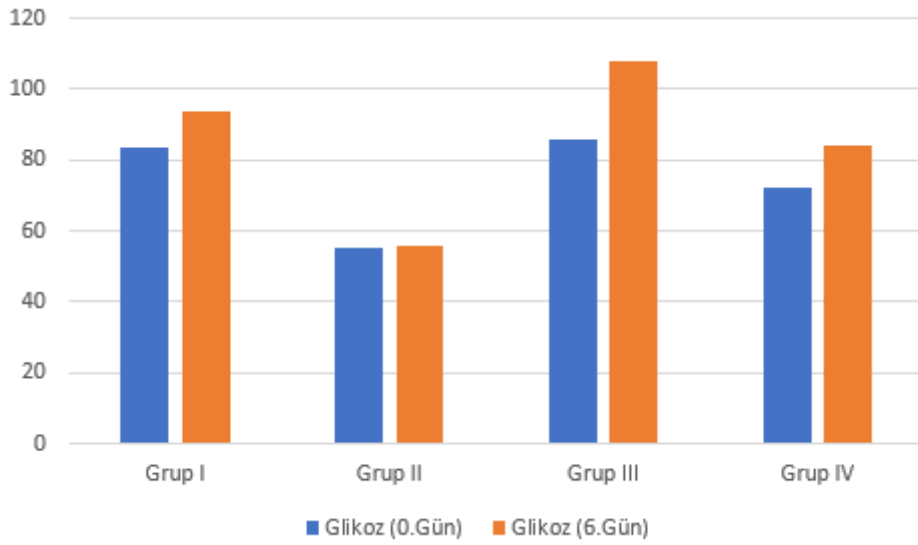
Şekil 3.1. Hemogram bulgularının günlere göre karşılaştırılması

3.2. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler kapsamında glikoz, total protein, albümin, globülin, trigliserit, total kolesterol, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total bilirubin, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, kan üre nitrojeni, kalsiyum ve fosfor parametreleri değerlendirildi ($p>0,05$). Bu parametrelerin gruplar içinde günlere göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.2 ve Şekil 3.2’de verildi.

Çizelge 3.2. Glikoz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

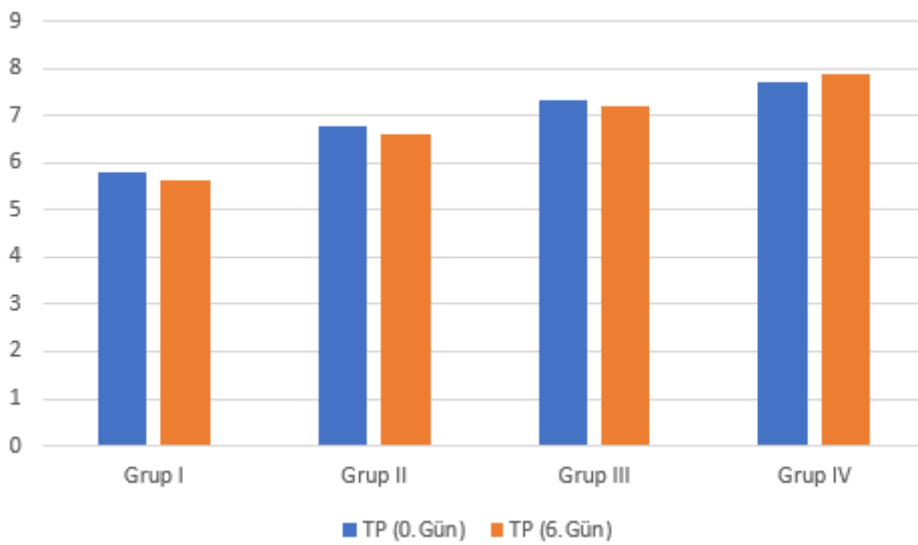
	Glikoz (0.Gün)	Glikoz (6.Gün)
Grup I	83,43 ± 27,1	93,57 ± 27,0
Grup II	55,52 ± 55	55,91 ± 52,2
Grup III	85,57 ± 18,8	107,86 ± 14,2
Grup IV	72,29 ± 27,4	84 ± 19,6



Şekil 3.2. Glikoz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

Çizelge 3.3. Total protein değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

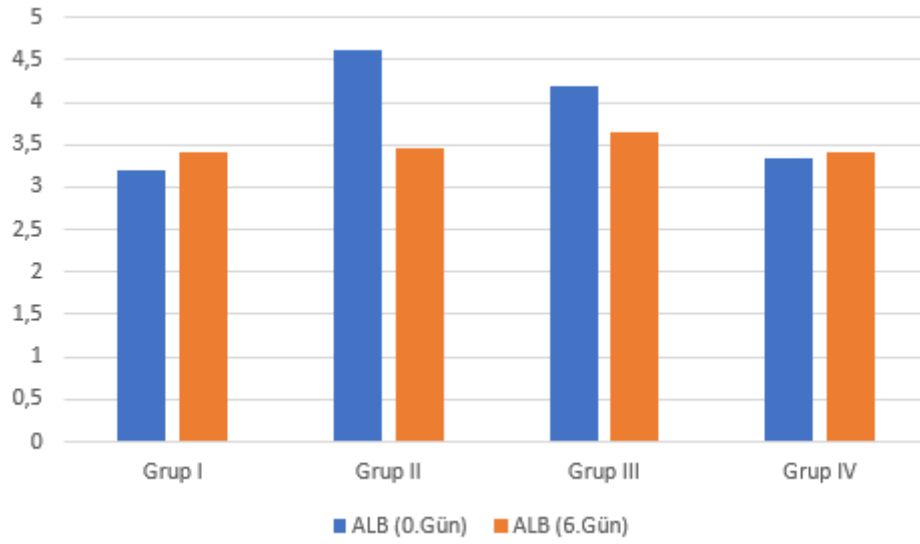
	TP (0.Gün)	TP (6.Gün)
Grup I	5,81 ± 1,4	5,63 ± 1,4
Grup II	6,77 ± 1,1	6,59 ± 0,6
Grup III	7,33 ± 1,8	7,2 ± 1,2
Grup IV	7,7 ± 1,0	7,9 ± 1,2



Şekil 3.3. Total protein değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

Çizelge 3.4. Albümin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

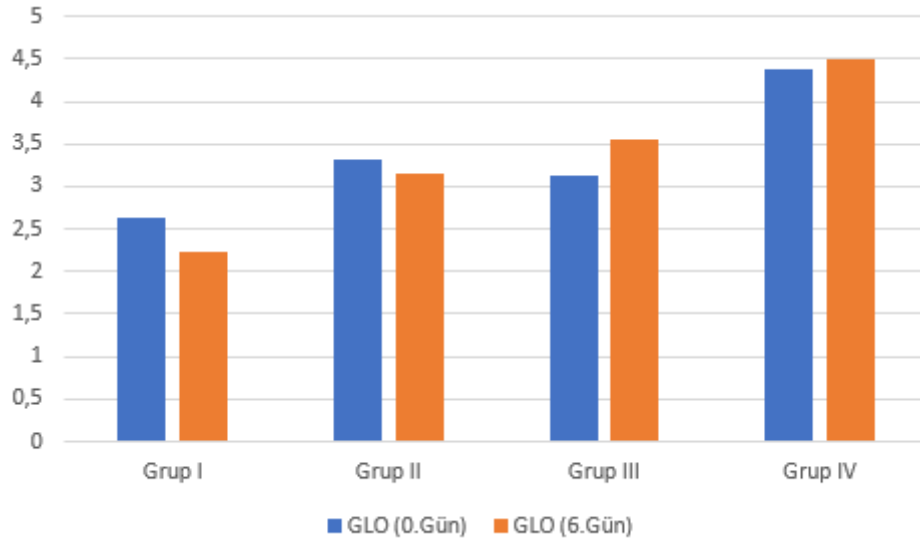
	ALB (0.Gün)	ALB (6.Gün)
Grup I	3,19 ± 0,9	3,4 ± 0,9
Grup II	4,61 ± 0,5	3,47 ± 0,3
Grup III	4,2 ± 0,9	3,64 ± 0,4
Grup IV	3,33 ± 0,9	3,4 ± 0,9



Şekil 3.4. Albümin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

Çizelge 3.5. Globulin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

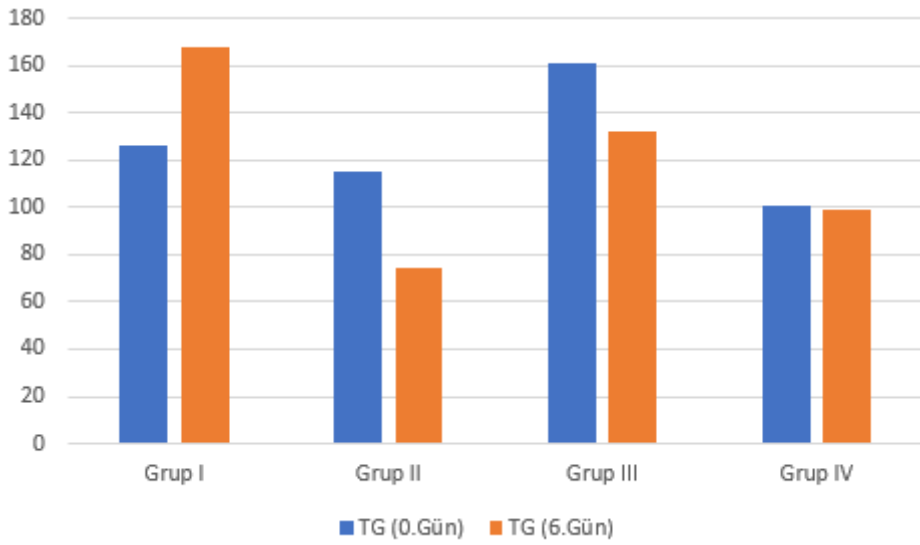
	GLO (0.Gün)	GLO (6.Gün)
Grup I	2,63 ± 1,1	2,23 ± 0,6
Grup II	3,31 ± 1,2	3,16 ± 0,7
Grup III	3,13 ± 1,4	3,56 ± 1,0
Grup IV	4,37 ± 1,6	4,5 ± 1,6



Şekil 3.5. Globulin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (g/dl)

Çizelge 3.6. Trigliserit değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

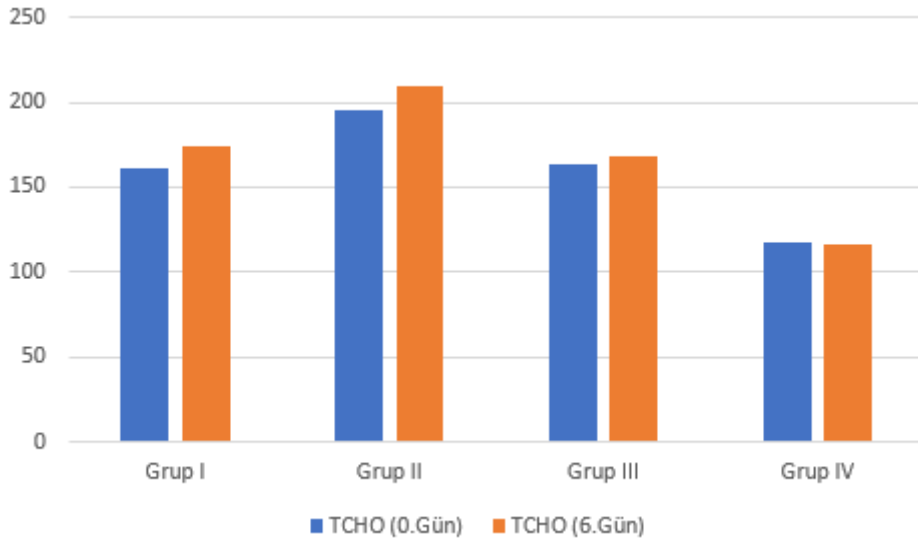
	TG (0.Gün)	TG (6.Gün)
Grup I	126,43 ± 107,1	168,14 ± 167,2
Grup II	114,86 ± 152,7	74,14 ± 43,4
Grup III	160,86 ± 99,9	132 ± 39,7
Grup IV	100,57 ± 58,5	99,14 ± 41,4



Şekil 3.6. Trigliserit değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

Çizelge 3.7. Total kolesterol değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

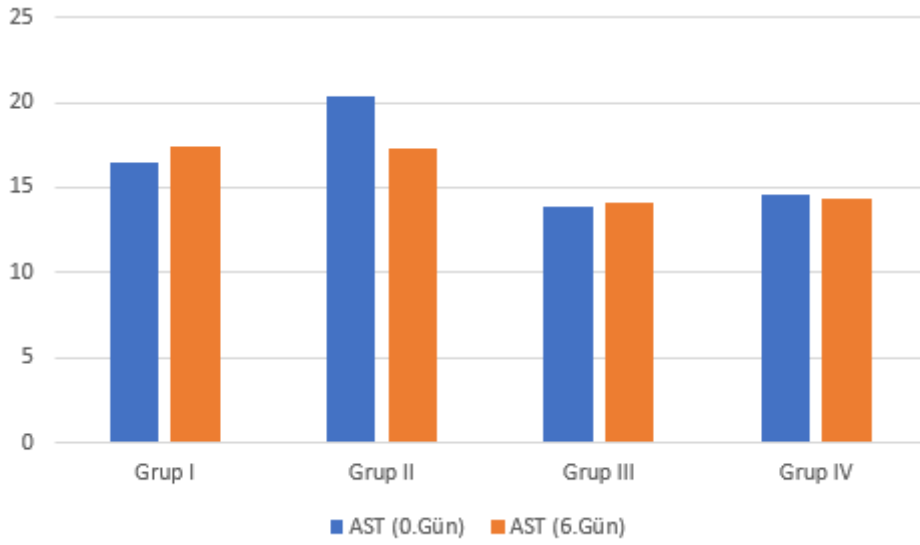
	TCHO (0.Gün)	TCHO (6.Gün)
Grup I	161,29 ± 77,8	174,14 ± 81,1
Grup II	194,86 ± 101,3	209,29 ± 76,0
Grup III	164 ± 84,6	167,71 ± 68,6
Grup IV	117 ± 57,1	115,71 ± 49,3



Şekil 3.7. Total kolesterol değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

Çizelge 3.8. Aspartat aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

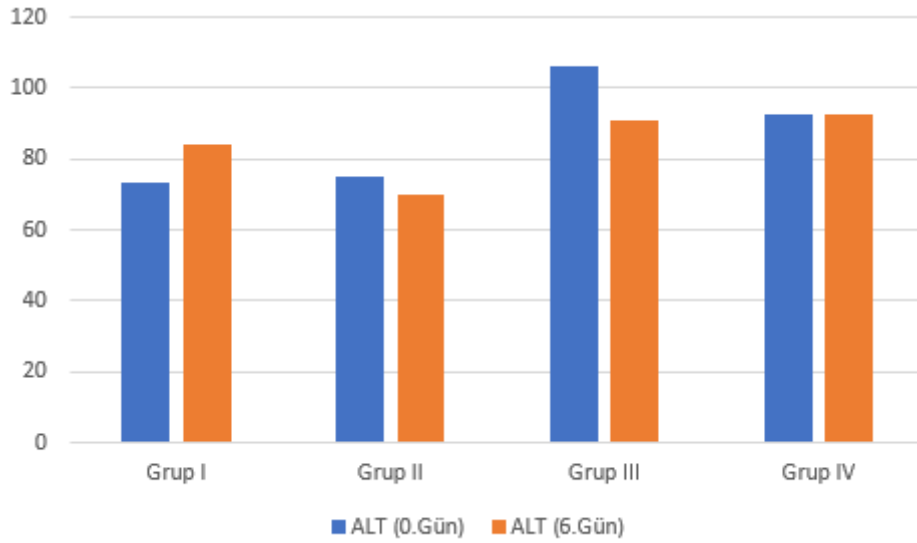
	AST (0.Gün)	AST (6.Gün)
Grup I	16,42 ± 6,8	17,42 ± 6,9
Grup II	20,34 ± 7,1	17,24 ± 6,7
Grup III	13,91 ± 1,8	14,14 ± 1,3
Grup IV	14,57 ± 3,9	14,35 ± 2,3



Şekil 3.8. Aspartat aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

Çizelge 3.9. Alanin aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

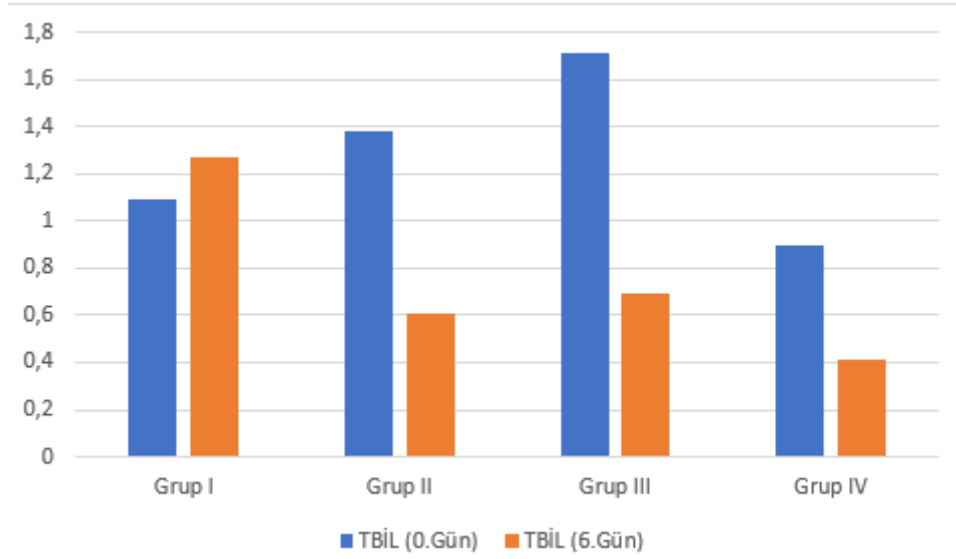
	ALT (0.Gün)	ALT (6.Gün)
Grup I	73,14 ± 33,3	84,29 ± 32,7
Grup II	75,14 ± 50,1	70,14 ± 38,9
Grup III	106,14 ± 45,4	90,91 ± 21,8
Grup IV	92,57 ± 48,3	92,71 ± 49,3



Şekil 3.9. Alanin aminotransferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

Çizelge 3.10. Total bilirubin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

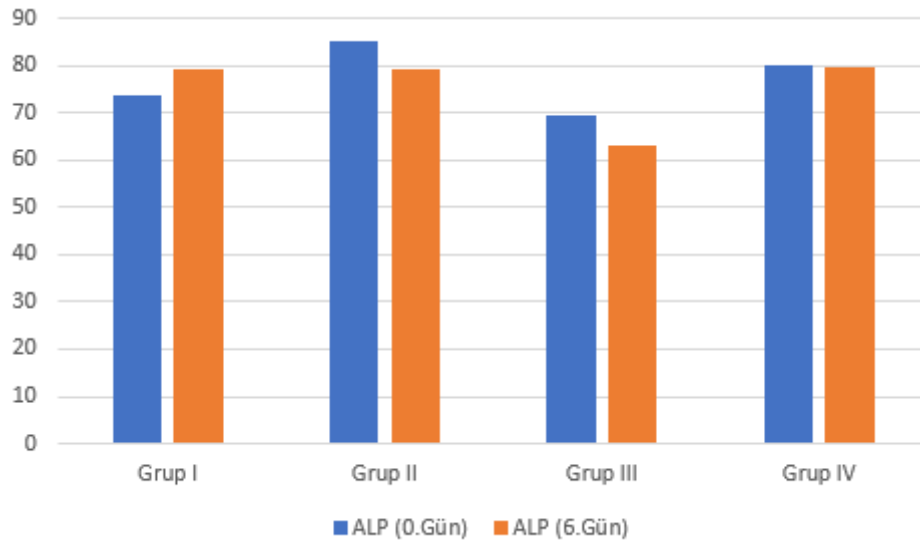
	TBİL (0.Gün)	TBİL (6.Gün)
Grup I	1,09 ± 1,2	1,27 ± 1,3
Grup II	1,38 ± 1,5	0,61 ± 0,5
Grup III	1,71 ± 1,4	0,69 ± 0,6
Grup IV	0,9 ± 1,0	0,41 ± 0,2



Şekil 3.10. Total bilirubin değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

Çizelge 3.11. Alkalen fosfataz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

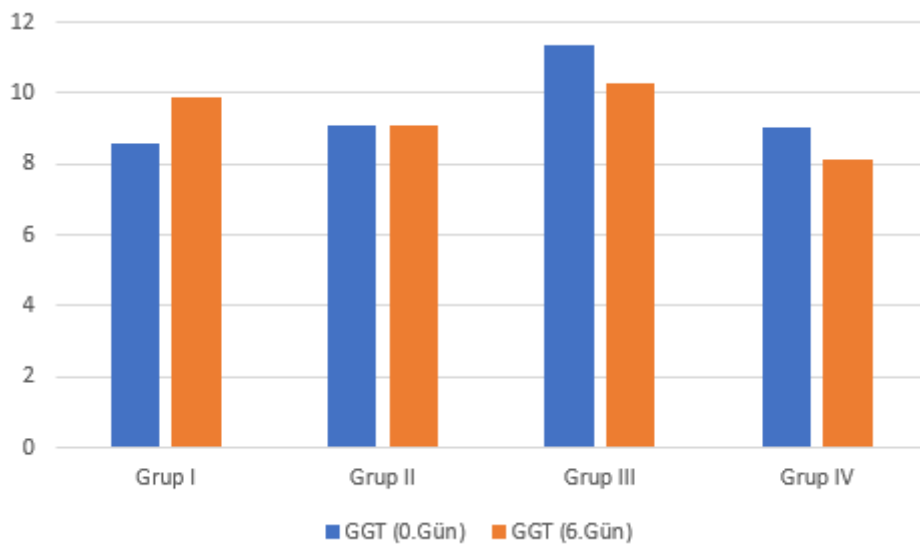
	ALP (0.Gün)	ALP (6.Gün)
Grup I	73,86 ± 34,7	79,14 ± 40,1
Grup II	85 ± 30,8	79,29 ± 26,1
Grup III	69,29 ± 33,9	63,29 ± 36,6
Grup IV	80 ± 20,1	79,71 ± 19,8



Şekil 3.11. Alkalen fosfataz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/L)

Çizelge 3.12. Gama glutamil transferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/dL)

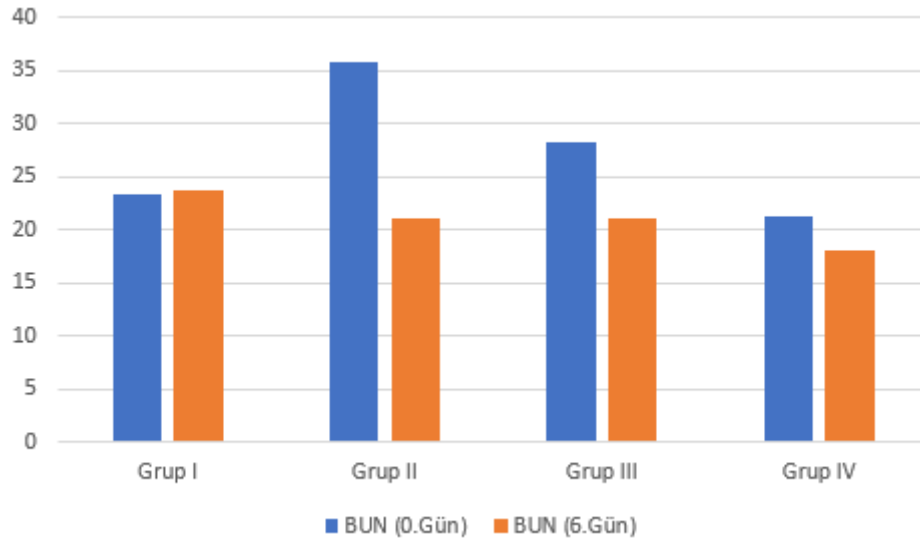
	GGT (0.Gün)	GGT (6.Gün)
Grup I	8,57 ± 3,1	9,86 ± 3,9
Grup II	9,09 ± 4,2	9,11 ± 3,6
Grup III	11,33 ± 5,0	10,3 ± 3,0
Grup IV	9,02 ± 4,9	8,14 ± 3,1



Şekil 3.12. Gama glutamil transferaz değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (U/dL)

Çizelge 3.13. Kan üre nitrojen değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

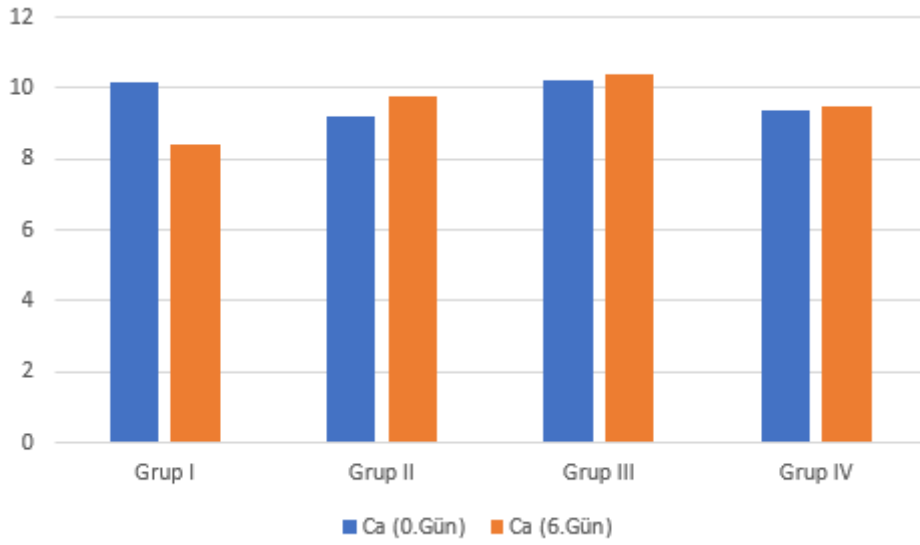
	BUN (0.Gün)	BUN (6.Gün)
Grup I	23,42 ± 9,6	23,78 ± 10,4
Grup II	35,72 ± 21,1	21,07 ± 5,9
Grup III	28,31 ± 14,1	21,05 ± 7,0
Grup IV	21,24 ± 17,7	17,96 ± 10,9



Şekil 3.13. Kan üre nitrojen değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mg/dl)

Çizelge 3.14. Kalsiyum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)

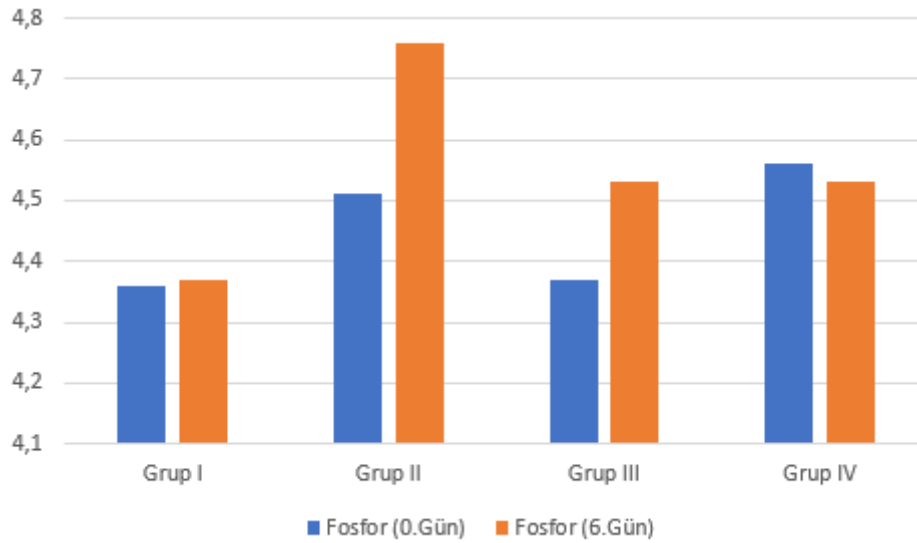
	Ca (0.Gün)	Ca (6.Gün)
Grup I	10,16 ± 0,9	8,39 ± 1,4
Grup II	9,21 ± 1,1	9,76 ± 0,9
Grup III	10,21 ± 1,1	10,39 ± 1,0
Grup IV	9,36 ± 0,7	9,51 ± 0,6



Şekil 3.14. Kalsiyum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)

Çizelge 3.15. Fosfor değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)

	Fosfor (0.Gün)	Fosfor (6.Gün)
Grup I	4,36 ± 0,5	4,37 ± 0,7
Grup II	4,51 ± 0,6	4,76 ± 0,4
Grup III	4,37 ± 0,6	4,53 ± 0,5
Grup IV	4,56 ± 0,6	4,53 ± 0,5



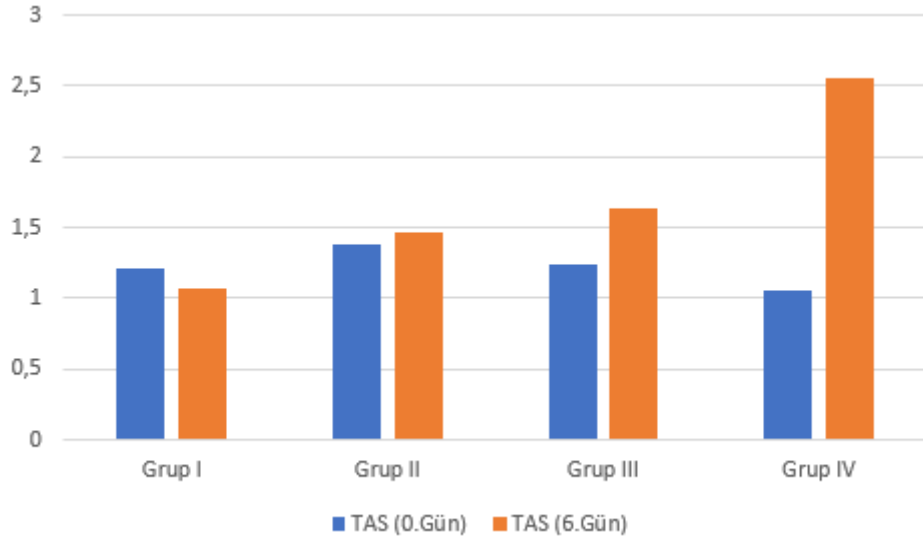
Şekil 3.15. Fosfor değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mEq/l)

3.3.ELISA Bulguları

ELISA bulguları kapsamında total oksidatif durum ve total antioksidan durum parametreleri değerlendirildi ($p<0,05$). Bu parametrelerin gruplar içinde günlere göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.16 ve 3.17 ile ve Şekil 3.16 ve 3.17’de verildi.

Çizelge 3.16. Total antioksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mmol/l)

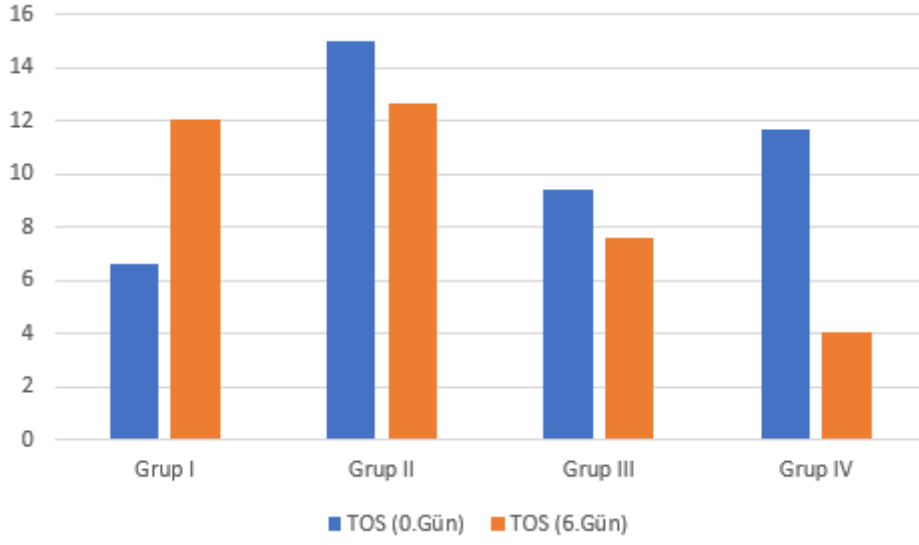
	TAS (0.Gün)	TAS (6.Gün)
Grup I	$1,21 \pm 0,4$	$1,07 \pm 0,3$
Grup II	$1,38 \pm 0,4$	$1,47 \pm 0,4$
Grup III	$1,24 \pm 0,7$	$1,64 \pm 0,7$
Grup IV	$1,05 \pm 0,2$	$2,56 \pm 0,9$



Şekil 3.16. Total antioksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (mmol/l)

Çizelge 3.17. Total oksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (umol/l)

	TOS (0.Gün)	TOS (6.Gün)
Grup I	$6,59 \pm 3,6$	$12,04 \pm 7,6$
Grup II	$15,01 \pm 9,8$	$12,68 \pm 8,1$
Grup III	$9,42 \pm 7,3$	$7,57 \pm 4,3$
Grup IV	$11,65 \pm 7,8$	$4,08 \pm 2,3$



Şekil 3.17. Total oksidan durum değerlerinin günlere göre karşılaştırılması (umol/l)

3.4. Dışkı Skoru Bulguları

Her bir grupta yer alan köpeklerin 0., 3. ve 6. Günlerdeki dışkıları 0-6 arasında olacak şekilde skorlandı. Bu skorlamalar Çizelge 3.18, 3.19, 3.20 ve 3.21’de verildi.

Çizelge 3.18. Grup I’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları

Köpek No	0.Gün	3.Gün	6.Gün
1	4	5	3
2	6	4	3
3	5	6	4
4	6	5	4
5	4	3	4
6	5	4	3
7	6	5	2

Çizelge 3.19. Grup II’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları

Köpek No	0.Gün	3.Gün	6.Gün
1	4	3	2
2	6	4	1
3	6	3	2
4	6	4	2
5	5	2	1
6	4	2	1
7	6	3	2

Çizelge 3.20. Grup III’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları

Köpek No	0.Gün	3.Gün	6.Gün
1	6	4	2
2	4	2	1
3	4	2	1
4	5	2	1
5	6	5	3
6	6	4	2
7	5	3	0

Çizelge 3.21. Grup IV’de yer alan köpeklerin günlere göre dışkı skorları

Köpek No	0.Gün	3.Gün	6.Gün
1	6	3	2
2	6	4	2
3	5	3	1
4	6	3	1
5	5	2	0
6	4	2	0
7	6	3	1

4. TARTIŞMA

Akut ishal, genel olarak köpek popülasyonlarında yaygın olarak görülmektedir ve klinik pratikte en sık karşılaşılan klinik belirtilerden biridir. Köpeklerde akut ishal genellikle kendini sınırlayan bir özelliğindedir ve vakaların çoğu hospitalizasyon gerektirmemektedir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamasa da etiyolojisinin çok faktörlü olması muhtemeldir. Bir çalışmada diyetle dikkat edilmemesi, köpek kulübesinde artan kalma süresi, diyet değişikliği, evde pişirilen yemekler ile beslenme gibi yaşam tarzı faktörlerinin köpeklerde akut ishal gelişiminde belirli enteropatojenlerden daha fazla risk oluşturduğu ortaya konmuştur (Hubbard vd., 2007; Stavisky vd., 2011; Robinson vd., 2015; Singleton vd., 2019). Akut ishal, köpeklerde sistemik antimikrobiyal kullanımının en yaygın nedenlerinden biridir. Özellikle hemorajik ishal antibiyotik reçetelendirmesinin başını çekmektedir. Bununla birlikte birçok kılavuz ve yayın, sepsis belirtileri olmadığı sürece hemorajik veya non-hemorajik ishallerde antimikrobiyal ajan kullanılmasını tavsiye etmemektedir. Sepsis belirtileri olmayan köpeklerde probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler gibi gastrointestinal nutrasötikler önerilmiştir (Marks vd., 2011; De Briyne vd., 2013; Singleton vd., 2019; Lehner vd., 2020; Lutz vd., 2020; Allerton vd., 2021; Unterer vd., 2021). Antimikrobiyal tedavinin, antimikrobiyal sınıf veya tedavi süresinden bağımsız olarak hafif ve orta dereceli hastalıklarda ishal süresini azaltmadığında dair yüksek güvenilirlikli kanıtlar bulunmaktadır. Antimikrobiyal tedavi mortalite, hospitalizasyon süresi ve hastalığın progresyonu gibi diğer parametreleri de etkilememektedir. Şiddetli hastalığın görüldüğü köpeklerdeki veriler ise randomize kontrollü çalışmalara dahil edilen köpek popülasyonunun az olması nedeniyle tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalarda şiddetli hastalık bulgusu olan köpeklerin sayılarının az olması genellikle potansiyel sepsisli hayvanlardan antimikrobiyallerin esirgenmesi riskinin klinik ve etik olarak kabul edilmemesidir. Yapılan çalışmalarda antimikrobiyallerin klinik yan etkilerine rastlanmamıştır ancak sağlıklı köpeklerle yapılan diğer kontrollü çalışmalarda antimikrobiyallerle ilişkili gastrointestinal belirtiler bildirilmiştir (Whittermore vd., 2019; Pilla vd., 2020). Köpeklerde akut ishal etiyolojilerinin önemli bir kısmını enfeksiyon kökenli ishallerin oluşturması nedeniyle bu tez çalışmasında, bir çalışma grubunda, birinci kuşak sefalosporinler arasında yer alan

sefazolin kullanılmıştır. Daha önceki çalışmalarda da yer alan problemlerden olan sepsis riski taşıyan hayvanlarda antibiyotik kullanılmamasının etik olarak uygun olmaması nedeniyle bu durumdaki hayvanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Probiyotik ve sinbiyotik uygulamalarının hem birbirleriyle hem de antibiyotik uygulamasına kıyasla klinik etkilerinin ortaya konması amacıyla diğer çalışma gruplarını, iki probiyotik grubu ve bir sinbiyotik grubu oluşturmuştur. Gruplara göre klinik bulgular değerlendirildiğinde tüm gruplarda 0.gün ve 6.gün arasındaki WBC değerlerinin ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. Tüm gruplarda 0.gün ve 6.gün WBC değerleri ortalamalarının normal referans aralıklarında yer alması nedeniyle istatistiksel fark belirlenmemesi durumu normal olarak kabul edilebilmektedir. Bununla birlikte gruplar kendi içinde incelendiğinde belirgin farklar bulunmaması köpeklerde hem akut ishalin hem de uygulanan tedavinin sistemik yangısal yanıt üzerinde ciddi bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Akut gastroenterit; cıvık veya sulu dışkılama ve/veya günde üç veya daha fazla dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Bu klinik tablo genelde yedi günün altında izlenmekle birlikte en fazla on dört gün kadar sürmektedir. Ateş ve/veya kusma tabloya eşlik edebilmektedir. Temel tedavisi mümkün olan en kısa sürede sıvı desteğinin başlanmasıdır ve antibiyotiklerin tedavide genellikle yeri yoktur. Beslenmeye ara verilmemesi klinik durumun kötüleşmemesi için önemlidir. Akut gastroenterit, özellikle yavrular için önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde probiyotiklerin akut gastroenteritte semptomların ve hospitalizasyon süresini kısalttığı ortaya konmuştur (Collado vd., 2009). Probiyotikler, yeterli miktarlarda verildiğinde mikrobiyota iyileşimi, immün sistemin gelişmesi ve besin emiliminin kolaylaştırılması gibi faydalar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Probiyotikler günümüzde liyofilize olarak kapsül içinde veya süt ürünleri, yoğurt gibi besinlere katılarak tüketilir. Akut ishal vakalarında probiyotik olarak kullanılan laktobasiller, bifidobakteriler ve mayalar kullanılmaktadır. Probiyotikleri intestinal kanalın mikrobiyotası ile etkileşeceğinden intestinal kanalda etkisiz kalabilir veya yararlı veya zararlı aktiviteler gösterebilir. Bunun için probiyotiklerin bireylere özgü hazırlanması, içeriklerinin daha güvenli ve mikrobiyotaya daha uyumlu hazırlanması gerekir (Czinn ve

Blanchard, 2009; Barzegari ve Saei, 2012). Probiyotikler çeşitli mekanizmalarla bağırsak enfeksiyonlarına karşı mücadele ederler. İmmun sistem hücrelerinin fagositik aktivitesini artırıp immün yanıtı güçlendirirler. Antibakteriyel madde üretilip mukus sentezini artırırlar. Böylece bağırsak mukozasını güçlendirir ve patojenlere karşı savunma sağlarlar. Mikrobiyal toksinleri detoksifiye eder ve patojenlerin bağırsak yüzeyine yapışmasına engel olurlar. Patojenlerin üremesini durdururlar. İmmün yanıtların oluşmasına katkı sağlarlar. Bu etkilerinden dolayı, probiyotikler son zamanlarda ishal vakalarının korunma ve tedavisinde kullanılmaktadır (Carmo vd., 2018). Akut ishal vakalarında LGG ATCC 53013, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* ve *Saccharomyces boulardii* en sık kullanılan probiyotik suşlarıdır. Viral ishallerde 10^9 cfu dozunda kullanılan LGG'nin dışkı sayısını ve ishal süresini düşürdüğü gösterilmiştir. Probiyotiklerin ishal vakalarında terapötik etkisinin yanında önleyici rolleri de bulunmaktadır. Yaşamın ilk aylarında alınırsa bağırsak mikrobiyotasının düzenlendiği ve probiyotiklerin gastrointestinal rahatsızlıkların gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (Guandalini vd., 2000). Bu tez çalışmasında, tüm çalışma grubundaki köpeklerde 0., 3. ve 6. günlerde değerlendirilmek üzere Nestle-Purina dışkı skorlama sistemi baz alınarak, dışkı kıvamına göre 1-6 arasında numaralandırılarak değerlendirildi. Antibiyotik kullanılan Grup I'de yer alan köpeklerde 6.gün sonunda dışkı skorlarına göre hiçbir köpekte tam iyileşme sağlanamadı. Bu grupta yer alan köpeklerin yalnızca birinde dışkı skoru tam iyileşmeye doğru yaklaşırken, kalan köpeklerde ilerleme sağlanmasına rağmen istenen değişiklikler elde edilemedi. *Enterococcus faecium* suşunun uygulandığı grupta üç köpekte tam iyileşme sağlanırken, kalan dört köpekte skor 2 olarak belirlendi. Sinbiyotik grubunda yer alan köpeklerin dışkı kıvamlarında dört köpekte tam iyileşme sağlanırken, iki köpekte skor 2, bir köpekte ise 3 olarak belirlendi. *Saccharomyces boulardii* suşunun uygulandığı grupta ise beş köpekte tam iyileşme sağlanırken, kalan iki köpekte skor 2 olarak belirlendi. Elde edilen bu verilere göre akut ishallerde dışkı kıvamının normale döndürülmesinde en iyi sonuçlar *Saccharomyces boulardii* suşunun uygulandığı grupta elde edilirken, en kötü sonuçlar antibiyotik grubunda elde edilmiştir. Antibiyotik grubunda elde edilen kötü sonuçların hali hazırda bozulmuş olan intestinal floranın antibiyotik etkisiyle daha da kötüleşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tekli probiyotik suşlarının uygulandığı gruplarda, sinbiyotik grubuna göre daha olumlu sonuçlar elde edilmesi, sinbiyotik

grubunda uygulanan *Enterococcus faecium*, *Bacillus coagulans* ve *Lactobacillus acidophilus* suşlarının birbirlerini baskıladığını ve intestinal florada beklenen seviyede bir zenginlik meydana getirmediğini düşündürmektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretim ve eliminasyon süreci arasındaki dengesizlik durumudur. Serbest radikal ve radikal olmayan reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere reaktif oksijen türleri kararsız ve aktif oksijen merkezli moleküllerdir. Önemli sinyal molekülleri olarak reaktif oksijen türleri, metabolizma sürecinde ve bağışıklık sisteminde normal fizyolojik işlevleri yerine getirir (Luschak, 2014; Hussain vd., 2016). Normal şartlar altında organizmalar reaktif oksijen türlerinin üretimi ve ortadan kaldırılması konusunda etkili yeteneklere sahiptir. Bununla birlikte endojen kaynaklardan bağımsız olarak pollütanlar, radyasyon, diyet ve yaşam tarzı reaktif oksijen türlerinin yükselmesine katkıda bulunabilir. Hücre içi reaktif oksijen türlerinin yükselmesi sadece proteinler, yağlar ve DNA gibi hücre bileşenleriyle sık sık reaksiyona girmekle kalmaz, aynı zamanda ilgili sinyal yollarını da tetikler (Finkel ve Holbrook, 2000; Bhattacharyya vd., 2014). Orantısız reaktif oksijen üretiminin neden olduğu oksidatif stres, birçok intestinal, kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalığa katkıda bulunur (Finkel ve Holbrook, 2000; Patel vd., 2016; Kim ve Sieburth, 2018). Bağırsaklar gıdaların sindirimi, emilimi ve metabolizmaları için primer organ olmalarının yanı sıra temel fiziksel ve immünolojik bariyerler olarak da işlev görürler. Fizyolojik fonksiyonları arasında besin emilimi, patojen algılama ve bağırsak homeostazisi bulunur (Segrist ve Chery, 2020). Yabancı maddelere ve mikrobiyal patojenlere kaçınılmaz maruz kalma nedeniyle bağırsaklar reaktif oksijen türlerinin önemli bir kaynağı olarak kabul edilirler (Bhattacharyya vd., 2014). İntestinal oksidatif stres, intestinal hasarın erken evresinde önemli bir rol oynar. İntestinal bariyer disfonksiyonu için aktive edici faktör olarak görev yapar ve böylece immün dengesizlik ve inflamasyonu tetikler (Han vd., 2016; Yang vd., 2019). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, enterik enfeksiyonlar, iskemik bağırsak hasarı ve kolorektal kanser gibi birçok bağırsak hastalığı oksidatif stres tarafından başlatılır ve desteklenir. Reaktif oksijen dengesinin korunması, ilişkili bağırsak hastalıklarının tedavisinde gereklidir. Proteinler, yağlar, vitaminler ve minerallerden oluşan temel besinler, metabolik süreç ve doku ve organların işlevlerinin sürdürülmesi için

vazgeçilmezdir (Bhattacharyya vd., 2014). Bu tez çalışmasında oksidatif hasarın değerlendirilmesi amacıyla tüm gruptaki köpeklerden 0.gün ve 6.günde alınan kan serumu örneklerinden TAS ve TOS değerleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Elde edilen veriler Duncan testiyle değerlendirildiğinde TAS parametrelerinde istatistiki anlamlı fark yalnızca *Saccharomyces boulardii* grubunun 6.gününde tespit edilmiştir. TOS parametresi incelendiğinde ise gruplar arasında ortalama değerlerin sıralanabilir olduğu ancak gruplar arası farkın istatistiksel olarak çok güçlü olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte *Saccharomyces boulardii* grubunun altıncı günündeki ortalamalar diğer ortalamalara göre daha düşük bulunmuştur. Antibiyotik uygulanan grupta ise altıncı günde TOS ortalamasının yaklaşık iki katına çıktığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar ile akut ishalli köpeklerde antibiyotik uygulamasının oksidatif hasar sürecine katkıda bulunduğu, *Saccharomyces boulardii* suşunun ise bu sürecin dengelenmesinde rol oynadığı öne sürülebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akut ishal köpeklerde en yaygın olarak karşılaşılan klinik bulgulardan biridir. Multifaktöriyel kökene sahip olan akut ishal özellikle yavru köpeklerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Akut ishal uygun şekilde yönetilmediği takdirde kronik enteropatilere dönüşmeye eğilim göstermektedir. Akut ishalin en yaygın nedenlerinin başında enfeksiyon etkenlerinden ileri gelen ishaller yer almaktadır. Bu nedenle destekleyici tedavinin yanında hem spesifik hem de ampirik antibiyotik kullanılması klinik pratikte yaygın karşılaşılan bir uygulamadır. Bu tez çalışmasında akut ishal tedavisinde destekleyici tedaviye ek olarak uygulanan antibiyotik, probiyotik suşları ve sinbiyotik uygulamaları yapılarak tedavilerin klinik etkinliği değerlendirilmiştir. Sonuç olarak;

- Dışkı kıvamının normale dönmesi en iyi şekilde *Saccharomyces boulardii* suşunun uygulandığı grupta gerçekleşirken, bu grubu *Enterococcus faecium* suşunun uygulandığı grup ve *Enterococcus faecium*, *Bacillus coagulans* ve *Lactobacillus acidophilus* suşları ile birlikte fruktooligosakkarit ve mannanoligosakkarit uygulanan sinbiyotik grubu izlemiştir. Antibiyotik uygulanan grupta ise dışkı kıvamında tam iyileşme sağlanan hayvan tespit edilmemiştir.
- Oksidatif durumu gösteren TAS ve TOS parametreleri incelendiğinde ise en iyi sonuçların dışkı skoru bulgularında olduğu gibi *Saccharomyces boulardii* suşunun uygulandığı grupta elde edildiği ortaya konmuştur.

Bu bulgular sonucunda köpeklerde akut ishal tedavinde spesifik bir bakteriyel etken belirlenmediği sürece hem klinik bulguların daha hızlı ve kolay normale dönmesi hem de oksidatif hasarın giderilmesinde başta *Saccharomyces boulardii* olmak üzere tekli probiyotik suşların kullanılması önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

- Allerton, F., Prior, C., Bagcigil, A.F., Broens, E., Callens, B., Damborg, P., Dewulf, J., Filippitzi, M.E., Carmo, L.P., Gomez-Raja, J., Harpaz, E., Mateus, A., Nolff, M., Phythian, C.J., Timofte, D., Zendri, F., Jessen, L.R. (2021). Overview and Evaluation of Existing Guidelines for Rational Antimicrobial Use in Small-Animal Veterinary Practice in Europe. *Antibiotics (Basel)*, 10(4): 409.
- Barzegari, A., Saei, A.A. (2012). Designing probiotics with respect to the native microbiome. *Future Microbiol*, 7: 571-575.
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., Crowe, S.E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*, 94(2): 329-354.
- Bhutta, Z.A., Bird, S.M., Black, R.E., Brown, K.H., Gardner, J.M., Hidayat, A., Khatun, F., Martorell, R., Ninh, N.X., Penny, M.E., Rosado, J.L., Roy, S.K., Ruel, M., Sazawal, S., Shankar, A. (2000). Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 72:1516–1522.
- Brandt, K.G., Castro Antunes, M.M. Da Silva, G.A.P. (2015). Acute diarrhea: Evidence-based management. *J Pediatr*, 91(Suppl. S1): S36–S43.
- Briyne, N.D., Atkinson, J., Pokludova, L., Borriello, S.P., Price, S. (2013). Factors influencing antibiotic prescribing habits and use of sensitivity testing amongst veterinarians in Europe. *Vet Rec*, 173(19): 475.
- Buhner, S., Li, Q., Vignali, S., Barbara, G., De Giorgio, R., Stanghellini, V., Cremon, C., Zeller, F., Langer, R., Daniel, H., Michel, K., Schemann, M. (2009). Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 137:1425–1434.
- Carmo, M.S., Santos, C.I.D., Araujo, M.C., Giron, J.A., Fernandes, E.S., Monteiro-Neto, V. (2018). Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children. *Food Funct*, 9(10): 5074-5095.
- Cave, N.J. (2012). Nutritional Management of Gastrointestinal Diseases. In: Fascetti, A.J., Delaney, S.J. (Eds.) *Applied Veterinary Clinical Nutrition*, 1st ed. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, pp. 175–186.
- Collado, M.C., Frias, R., Lee, Y.K., Salminen, S., Lim, A., Tanü H.M., (2009), Role of Probiotics in Health and Diseases., Salminen, S.,(Ed), *Handbook of Probiotics and Prebiotics*, John Wiley & Sons, Inc., s.257-375.
- Czinn, S.J., Blanchard, S.S., (2009), *Probiotics in Foods and Supplements*, Michail, S., Sherman, P.M., (Ed), Humana Press, Totowa, NJ, s. 299-306.

- Davenport, D.J., Remillard, R.L. (2010). Acute Gastroenteritis and Enteritis. In: Hand, M.S., Thatcher, C.D., Remillard, R.L. (Eds.). *Small Animal Clinical Nutrition*, 5th ed., Mark Morris Ins.: Topeka, KS, USA, pp. 1053–1064.
- Deepak, P., Ehrenpreis, E. (2011). Diarrhoea. *Dis Mon*, 57: 490e510.
- Esmaili, A., Nazir, S.F., Borthakur, A., Yu D., Turner, J.R., Saksena, S., Singla, A., Hecht, G.A., Alrefai, W.A., Gill, R.K. (2009). Enteropathogenic *Escherichia coli* infection inhibits intestinal serotonin transporter function and expression. *Gastroenterology*, 137:2074–2083.
- Finkel, T., Holbrook, N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809): 239-247.
- Gaschen F., (2016), Diarrhea, Schaer M., Gaschen F.(Eds), *Clinical Medicine of the Dog and Cat*, (3rd Edition), VitalSource eBook, s.39-46.
- Goff J.P., (2015), Digestion and Absorption of Nutrients, Reece W.O.(Ed), *Dukes Physiology of Domestic Animals*, (13th Edition), Wiley Blackwell, Hoboken, s.502-521.
- Goldin, B.R., Gorbach, S.L. (2008). Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis*, Suppl 2: S96-100;
- Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M.A., Dias, J.A., Casali, L.G., Hoekstra, H. (2000). Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30: 54-60.
- Guilarte, M., Santos, J., de Torres, I., Alonso, C., Vicario, M., Ramos, L., Martinez, C., Casellas, F., Saperas, E., Malagelada, J.R. (2007). Diarrhoea predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*, 56:203–209.
- Gupta, V., Garg, R. (2009). Probiotics. *Ind J Med Microbiol*, 27:202-209.
- Han, X., Yao, W., Liu, Z., Li, H., Zhang, Z.J., Hei, Z., Xia, Z. (2016). Lipoxin A4 Preconditioning Attenuates Intestinal Ischemia Reperfusion Injury through Keap1/Nrf2 Pathway in a Lipoxin A4 Receptor Independent Manner. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 9303606.
- Hansen, B.D., Vigani, A. (2017). Maintenance Fluid Therapy: Isotonic Versus Hypotonic Solutions. *Vet Clin N Am Small Anim Pract*, 47: 383–395.
- Harris, J., Archampong, E.Q., Clark, C.G. (1972). The effect of salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured in vivo and in vitro. *Gut*, 13:855.
- Hawker, P.C., McKay, J.S., Turnberg, L.A. (1980). Electrolyte transport across colonic mucosa from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 79:508–511.
- Herd T.H., Sayegh A.I., (2013), Digestion and Absorption: The Nonfermentative Process, Klein B.G.(Ed), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*, (5th Edition), Elsevier Saunders, St.Louis, s.397-319.

- Hubbard, K., Skelly, B.J., McKelvie, J., Wood, J.L.N. (2007). Risk of vomiting and diarrhoea in dogs. *Veter Rec*, 161: 755–757.
- Hubbard, K., Skelly, B.J., McKelvie, J.L.N. (2007). Wood Risk of vomiting and diarrhoea in dogs. *Vet Rec*, 161(22): 755-757.
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M.C.B., Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 7432797.
- Jensen, A.P., Bjornvad, C.R. (2019). Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs: A systematic review. *J Vet Intern Med*, 33: 1849–1864.
- Kerckhoffs, A.P., Ter Linde, J.J., Akkermans, L.M., Samsom, M. (2008). Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels, and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil*, 20:900–907.
- Kim, S., Sieburth, D. (2018). Sphingosine Kinase Regulates Neuropeptide Secretion During the Oxidative Stress-Response Through Intertissue Signaling. *J Neurosci*, 38(38): 8160-8176.
- Kolida, S., Gibson, G.R. (2011). Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2: 373-393.
- Lehner, C., Hubbuch, A., Schmitt, K., Schuepbach-Regula, G., Willi, B., Mevissen, M., Peter, R., Muentener, C.R., Naegeli, H., Schuller, S. (2020). Effect of antimicrobial stewardship on antimicrobial prescriptions for selected diseases of dogs in Switzerland. *J Vet Intern Med*, 34(6): 2418-2431.
- Lushchak, V.I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*, 224: 164-175.
- Lutz, B., Lehner, C., Schmitt, K., Willi, B., Schüpbach, G., Mevissen, M., Peter, R., Müntener, C., Naegeli, H., Schuller, S. (2020). Antimicrobial prescriptions and adherence to prudent use guidelines for selected canine diseases in Switzerland in 2016. *Vet Rec Open*, 7(1): e000370.
- Marks, S.L., Rankin, S.C., Byrne, B.A., Weese, J.S. (2011). Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *J Vet Intern Med*, 25(6): 1195-1208.
- Mayer, E.A. (2008). Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*, 358:1692–1699.
- Mcfarlane, G.T., Cummings, J.H. (1999). Probiotics and prebiotics: Can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *BMJ*, 318: 999-1003.
- Mortier, F., Strohmeyer, K., Hartmann, K., Unterer, S. (2015). Acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs: 108 cases. *Vet Rec*, 176: 627.

- Oelschlaeger, T.A. (2010). Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol*, 300:57-62.
- Ogueke, C.C., Owuamanam, C.I., Ihediohanma, N.C., Iwouno, J.O. (2010). Probiotics and prebiotics: Unfolding prospects for better human health. *Pak J Nutr*, 9: 833-843.
- Patel, R.S., Ghasemzadeh, N., Eapen, D.J., Sher, S., Arshad, S., Ko, Y., Veledar, E., Samady, H., Zafari, A.M., Sperling, L., Vaccarino, V., Jones, D.P., Quyyumi, A.A. (2016). Novel Biomarker of Oxidative Stress Is Associated With Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 133(4): 361-369.
- Pilla, R., Gaschen, F.P., Barr, J.W., Olson, E., Honneffer, J., Guard, B.C., Blake, A. B., Villanueva, D., Khattab, M.R., AlShawaqfeh, M.K., Lidbury, J.A., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S. (2020). Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *J Vet Intern Med*, 34(5): 1853-1866.
- Pilla, R., Suchodolski, J.S. (2020). The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Front. Vet Sci*, 6: 498.
- Robinson, N.J., Dean, R.S., Cobb, M., Brennan, M.L. (2015). Investigating common clinical presentations in first opinion small animal consultations using direct observation *Vet Rec*, 176 (18): 463-463.
- Rossi, G., Cerquetella, M., Gavazza, A., Galosi, L., Berardi, S., Mangiaterra, S., Mari, S., Suchodolski, J.S., Lidbury, J., Steiner, J.M. (2020). Rapid Resolution of Large Bowel Diarrhea after the Administration of a Combination of a High-Fiber Diet and a Probiotic Mixture in 30 Dogs. *Vet Sci*, 7: 21.
- Segrist, E., Cherry, S. (2020). Using Diverse Model Systems to Define Intestinal Epithelial Defenses to Enteric Viral Infections. *Cell Host Microbe*, 27(3): 329-344.
- Sekhon, B.S., Jairath, S. (2010). Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res*, 1(2): 13-36.
- Singleton, D.A., Noble, P.J.M., Sánchez-Vizcaíno, F., Dawson, S., Pinchbek, G.L., Williams, N.J., Radford, A.D., Jones, P.H. (2019). Pharmaceutical prescription in canine acute diarrhoea: a longitudinal electronic health record analysis of first opinion veterinary practices. *Front Vet Sci*, 6: 218.
- Stavisky, J., Radford, A.D., Gaskell, R., Dawson, S., German, A., Parsons, B., Clegg, S., Newman, J., Pinchbek, G. (2011). A case-control study of pathogen and lifestyle risk factors for diarrhoea in dogs. *Prev Vet Med*, 99(2-4). 185-192.
- Sullivan, S., Alex, P., Dassopoulos, T., Zachos, N.C., Iacobuzio-Donahue, C., Donowitz, M., Brant, S.R., Cuffari, C., Harris, M.L., Datta, L.W., Conklin, L., Chen, Y., Li, X. (2009). Downregulation of sodium transporters and NHERF proteins in IBD patients and mouse colitis models: potential contributors to IBD-associated diarrhea. *Inflamm Bowel Dis*, 15:261–274.
- Surawicz, C.M. (2010). Mechanisms of Diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*, 12: 236-241.

- Tenne, R., Sullivan, L.A., Contreras, E.T., Olea-Popelka, F., Twedt, D.C., Fankhauser, J., Mastrianna, L., Lappin, M.R. (2016). Palatability and Clinical Effects of an Oral Recuperation Fluid During the Recovery of Dogs With Suspected Parvoviral Enteritis. *Top Companion Anim Med*, 31: 68–72.
- Vimala, Y., Dileep, P. (2006). Some aspects of probiotic. *Ind J Microbiol*, 46:1-7.
- Vitali, B., Ndagijimana, M., Cruciani, F., Carnevali, P., Candela, M., Guerzoni, M.E., Brigidi, P. (2010). Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol*, 10:4.
- Whittemore, J. C., Moyers, T.D., Price, J.M. (2019). Randomized, controlled, crossover trial of prevention of antibiotic-induced gastrointestinal signs using a synbiotic mixture in healthy research dogs. *J Vet Intern Med*, 33(4): 1619-1626.
- Whyte, L.A., Jenkins, H.R. (2012). Pathophysiology of diarrhoea. *J Paediatr Child Health*, 22(10): 443-447.
- Yang, Y., Zhang, L., Jiang, G., Lei, A., Yu, Q., Xie, J., Chen, Y. (2019). Evaluation of the protective effects of Ganoderma atrum polysaccharide on acrylamide-induced injury in small intestine tissue of rats. *Food Funct*, 10(9): 5863-5872.