



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÖPEK PARVOVİRÜS ENFEKSİYONUNDA SERUM
PENTRAXİN-3 KONSANTRASYONLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
Selime Kübra SAKA

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

AKSARAY-2025



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÖPEK PARVOVİRÜS ENFEKSİYONUNDA SERUM
PENTRAXİN-3 KONSANTRASYONLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ
Selime Kübra SAKA

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

Bu araştırma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2023-002 proje numarası ile desteklenmiştir.

AKSARAY-2025

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Selime Kübra Saka tarafından savunulan “**Köpeklerin Parvovirüs Enfeksiyonunda Serum Pentraxin-3 Konsantrasyonlarının Prognostik Öneminin Araştırılması**” isimli çalışma, jürimiz tarafından Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Erdoğan Uzlu
Balıkesir Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Danışman: Prof. Dr. Hidayet Metin
ERDOĞAN
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Prof. Dr. Zeki ARAS
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Doç. Dr. Ali Eyren
HAYDARDEDEOĞLU
Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Doç. Dr. Enes AKYÜZ
Kafkas Üniversitesi

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Unvanı Adı SOYADI

Enstitü Müdürü.....

DOĞRULUK BEYANI

“Köpeklerin Parvovirüs Enfeksiyonunda Serum Pentraxin-3 Konsantrasyonlarının Prognostik Öneminin Araştırılması” Doktora tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza.....

Selime Kübra SAKA

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin yürütülmesi sırasında kıymetli bilgi ve donanımlarıyla bana yol gösterici olan ve öğrencisi olmaktan her zaman onur duyacağım Sayın danışmanım Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN'a;

Eğitimim boyunca edindiği tecrübeler ışığında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN ve Doç. Dr. Ali Evren HAYDARDEDEOĞLU' na, Doktora sürecim boyunca yol arkadaşım ve aynı zamanda değerli hocalarım Araş. Gör. Dr. Melek AYDEMİR, Araş. Gör. Dr. Nihan AVCI, Araş. Gör. Dr. Fehmiye ÖZDİL'e ve diğer araştırma görevlisi hocalarıma,

Çalışmamın ölçümlerinde katkılarını sunan Doç. Dr. Mustafa MAKAV, Doç. Dr. Volkan GELEN, Dr. Öğretim Üyesi Serpil AYGÖRMEZ, Araş. Gör. Serkan DEMİR'e,

Aksaray Hayvan Hastanesi'nde desteklerini esirgemeyen meslektaşlarım Ebubekir GÜMÜŞSOY, Zeynep Nur DENİZ, Esra AKIN, Abdullah ÇAPA, Altar Batuhan TURAN, Mehmet ŞEN, Sedat DOĞAN ve Tanıl KARADENİZ'e

Beni yüreklendiren çocukluk arkadaşım Gaye YETİMLER KIVANÇ'a, dostluklarını her daim hissettiren Ayşula BULUT, Ayşenur EMİROĞLU, Merve Sena DEMİR, Sedanur YANIK, Eser PARLAK ve Edanur URUK'a

Eğitimim boyunca uzakta olsa dahi saygı, hoşgörü ve doğruluğun hayatımdan bir şey eksiltmeyeceği vasiyetini sunan ve bu doğrultuda akademik olarak ilerlememi destekleyen canım annem merhume Nurten SAKA ve babam Ali Ramiz SAKA' ya Mutluluğumda benimle birlikte sevinip canım yandığında kol kanat geren, çevreme "nasıl bir ablaymış helal olsun" dedirten canım ablam Sevim SELVİ ve kardeşini her daim koruyan abim Erman SELVİ' ye, motivasyon kaynağım Ahmet Berk AKYÜZ'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu çalışmayı destekleyen Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğüne teşekkürlerimi bir borç bilirim.

SELİME KÜBRA SAKA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonu.....	3
2.1.1.Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez.....	6
2.1.4. Klinik bulgular.....	8
2.1.5. Tanı prensipleri.....	10
2.1.6. Hematolojik değişiklikler	11
2.1.7. Biyokimyasal değişiklikler	12
2.1.8. Tedavi prensipleri	13
2.1.9. Koruma	15
2.2. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonunda Sepsis.....	17
2.2.1. Köpek parvovirüs enfeksiyonunda sepsisin tanı prensipleri.....	18
2.3. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonunda Kullanılan Biyobelirteçler	19
2.3.1. Kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB).....	20
2.3.2.Troponin	21
2.4.Pentraksinler	22
2.4.1. C-Reaktif protein	25
2.4.2. Pentraksin-3	26
2.1.1.1 Pentraksin-3'ün patojenlere yanıt mekanizması	28
2.1.1.2 PTX-3'ün viral enfeksiyonlara karşı etki mekanizması.....	30
2.5. Tezin Amacı	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi.....	33
3.2. Anamnez ve Fiziksel Muayene	33
3.3. Klinik Muayene ve Skorlama Değerleri.....	34
3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	35

3.4.1. Parvovirüs grubu.....	35
3.4.2. Gastroenterit grubu	36
3.4.3. Kontrol grubu.....	37
3.5. Çalışma Gruplarının Tedavi Protokolleri	39
3.6. Örneklemin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri.....	42
3.6.1. Dışkı örneklerinin analizi.....	42
3.6.2. Kan örneklerinin alınması.....	43
3.6.3. Hematolojik parametrelerin analizleri	43
3.6.4. Biyokimyasal parametrelerin analizleri	43
3.6.5. Biyobelirteçlerin ölçümü	44
3.7. İstatiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	49
4.2. Vital Bulgular	55
4.3. Laboratuvar Analiz Sonuçları.....	57
4.3.1. Hematolojik analiz sonuçları	57
4.3.2. Biyokimyasal analiz sonuçları	75
4.3.3. Biyobelirteç analiz sonuçları	86
5. TARTIŞMA	120
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	139
KAYNAKLAR	142
EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	Error! Bookmark not defined.
EK 2. Hasta ile İlgili Bilgiler.....	Error! Bookmark not defined.
EK 3. Hastanın Fiziksel Muayene Bulguları.....	Error! Bookmark not defined.
ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

DOKTORA TEZİ

KÖPEK PARVOVİRÜS ENFEKSİYONUNDA SERUM PENTRAXİN-3 KONSANTRASYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Selime Kübra SAKA

**Aksaray Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

ÖZET

Bu çalışma, köpeklerde parvovirüs enfeksiyonu süresince PTX-3 düzeylerindeki değişim ile biyokimyasal, hematolojik, inflamatuvar ve kardiyak belirteçler (CRP, cTn-I ve CKMB) arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamıştır. Çalışmaya farklı ırk ve cinsiyette, 0–6 aylık toplam 28 köpek dahil edilmiştir. Hızlı antijen testi ile CPV pozitif saptanan köpekler CPV grubunu (n=14), test sonucu negatif olup beslenme kaynaklı gastroenterit tanısı alan köpekler GE grubunu (n=7), klinik olarak sağlıklı olanlar ise K grubunu (n=7) oluşturmuştur. CPV grubu ayrıca iyileşenler (n=7) ve ölenler (n=7) ile sepsis gelişenler (n=8) ve gelişmeyenler (n=6) olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. 0. gündeki WBC, NEU ve LYM değerlerinin, 7. güne kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Biyokimyasal analizlerde, CPV grubunda AST, ALT ve LDH düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Özellikle LDH düzeylerinin, sepsis gelişen olgularda anlamlı şekilde daha fazla arttığı gözlenmiştir ($p<0,01$). CK-MB, CRP ve PTX-3 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, ölen olgularda, 3. gündeki CRP ile PTX-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,718$, $p<0,029$). PTX-3 düzeylerinin CPV enfeksiyonunun tanısında (AUC: 0,98; $p=0,0005$), sepsis olgularının ayırt edilmesinde (AUC: 0,95; $p=0,006$) ve ölümle sonuçlanacak olguların öngörülmesinde (AUC: 1,00; $p=0,0017$) yüksek tanısal performans sergilediği belirlenmiştir. Bu bulgular, yüksek PTX-3 düzeylerinin köpek parvovirüs enfeksiyonunun prognozunu belirlenmesinde güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Köpek Parvovirüs, PTX-3, CRP, CK-MB, cTn-I, prognoz

Haziran, 2025; 156 sayfa

PhD. THESIS

INVESTIGATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM PENTRAXIN-3 CONCENTRATIONS IN CANINE PARVOVIRAL INFECTION

Selime Kübra SAKA

**Aksaray University
Graduate School of Health Sciences
Department of Veterinary Internal Medicine**

Supervisor: Prof. Dr. Hidayet Metin ERDOĞAN

ABSTRACT

This study aimed to determine the relationship between changes in PTX-3 levels in canine parvovirus infections and biochemical, hematological, inflammatory, and cardiac markers (CRP, cTn-I, and CKMB) throughout the course of the disease. A total of 28 dogs aged 0–6 months of various breeds and sexes were included. Dogs that tested positive for CPV by rapid antigen test comprised the CPV group (n=14), while dogs that tested negative and were diagnosed with dietary gastroenteritis formed the GE group (n=7), and clinically healthy dogs formed the K group (n=7). The CPV group was further subdivided into survivors (n=7) and non-survivors (n=7), as well as those that developed sepsis (n=8) and those that did not (n=6). WBC, NEU, and LYM values on day 0 were significantly lower compared to day 7 ($p<0.05$). Biochemical analyses showed that AST, ALT, and LDH levels were significantly higher in the CPV group compared to the control group ($p<0.05$). Notably, LDH levels were significantly elevated in cases with sepsis ($p<0.01$). CK-MB, CRP, and PTX-3 levels were significantly higher than those in the control group ($p<0.05$). Moreover, a positive correlation was detected between CRP and PTX-3 levels on day 3 in non-survivors compared to survivors ($r=0.718$, $p<0.029$). PTX-3 levels exhibited high diagnostic performance in identifying CPV infection (AUC: 0.98; $p=0.0005$), differentiating septic cases (AUC: 0.95; $p=0.006$), and predicting fatal outcomes (AUC: 1.00; $p=0.0017$). These findings suggest that elevated PTX-3 levels may serve as a reliable biomarker for the prognosis of canine parvovirus infection.

Keyword: Canine parvovirus, PTX-3, CRP, CK-MB, cTn-I, prognosis

June, 2025; Page 156

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Parvovirüsün vücuda girişi ve ilerlemesi.....	7
Şekil 2.2. Normal (A) ve parvovirüs (B) bağırsak epitelinin görüntüsü.....	8
Şekil 2.3. Sepsisin oluşum süreci.....	18
Şekil 2.4. Pentraksinlerin N-terminal ve C-terminal bölümü görüntüsü	23
Şekil 2.5. CRP ve PTX-3 doku hasarı şematik gösterimi	24
Şekil 2.6. PTX-3'ün kompleman sistemin düzenlenmesindeki rolü	29
Şekil 3.1. Fiziksel muayene	33
Şekil 3.2. Parvovirüs grubuna ait yavru bir köpek.....	36
Şekil 3.3. Gastroenterit grubuna ait yavru bir köpek	37
Şekil 3.4. Kontrol grubuna ait yavru bir köpek	38
Şekil 3.5. Tedavi öncesi (0.gün) CPV grubu köpeğin görüntüsü	40
Şekil 3.6. Tedavi sonrası (7.gün) CPV grubu köpeğin görüntüsü	41
Şekil 3.7. Parvovirüs pozitif olan hızlı tanı kiti	42
Şekil 3.8. Parvovirüs negatif olan hızlı tanı kiti.....	43
Şekil 3.9. ELISA testinin uygulanması.....	45
Şekil 3.10. cTn-I OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.	45
Şekil 3.11. CRP OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.	46
Şekil 3.12. CK-MB OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.....	46
Şekil 3.13. PTX-3 OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.	47
Şekil 4.1. Parvovirüs grubu hastanın dışkı görüntüsü.....	53
Şekil 4.2. Parvovirüs grubu köpeğin kapillar dolum zamanı görüntüsü.....	54
Şekil 4.3. Vital bulguların gruplar arası değerlendirilmesi.....	56
Şekil 4.4. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinde tedavi süresi gruplar arası karşılaştırılması	60
Şekil 4.5. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinde iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi(0:İyileşen, 1:ölen).....	64
Şekil 4.6. RBC değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi (0:iyileşen, 1:ölen)	66
Şekil 4.7. RBC değerlerinin ölümle ilişkili ROC analizi.....	67
Şekil 4.8. ROC analizinde ölümle ilişkili HCT değeri	68
Şekil 4.9. WBC değerinin sepsisle ilişkili ROC analizi.....	70
Şekil 4.10. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinin sepsis gelişen (1) ve gelişmeyen (0) hastalarda tedavi sürecindeki değişimleri.....	72
Şekil 4.11. RBC değerlerinin sepsisle ilişkili ROC analizi	73
Şekil 4.12. HCT değerinin sepsis ile ilişkili ROC analizi.....	74
Şekil 4.13. PLT değerinin sepsis ile ilişkili ROC analizi	75
Şekil 4.14. AST, ALT, LDH ve GGT değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması	78
Şekil 4.15. BUN, CR ve LDH değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen).....	82
Şekil 4.16. BUN değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi	85
Şekil 4.17. CKMB değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması	88
Şekil 4.18. CK-MB değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi.....	89
Şekil 4.19. CRP değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması	90
Şekil 4.20. CRP değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi	91

Şekil 4.21. PTX-3 değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması.....	92
Şekil 4.22. PTX-3 değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi.....	93
Şekil 4.23. cTn-I değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırılması.....	94
Şekil 4.24. cTnI değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi	95
Şekil 4.25. CKMB değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)	97
Şekil 4.26. CK-MB değerlerinin ölümle ilişkili ROC analizi.....	98
Şekil 4.27. CRP değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)	99
Şekil 4.28. CRP değerinin ölümle ilişkili ROC analizi	100
Şekil 4.29. PTX-3 değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)	101
Şekil 4.30. PTX-3 değerinin ölümle ilişkili ROC analizi.....	102
Şekil 4.31. cTn-I değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)	103
Şekil 4.32. cTn-I değerinin ölümle ilişkili ROC analizi	104
Şekil 4.33. CK-MB değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi	106
Şekil 4.34. Sepsis ile ilişkili CKMB değerlerinin ROC analizi.....	107
Şekil 4.35. CRP değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi	108
Şekil 4.36. Sepsis ile ilişkili CRP değerlerinin ROC analizi	109
Şekil 4.37. PTX-3 değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi	110
Şekil 4.38. Sepsis ile ilişkili PTX-3 değerlerinin ROC analizi.....	111
Şekil 4.39. cTn-I değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi	112
Şekil 4.40. Sepsis ile ilişkili cTn-I değerlerinin ROC analizi.....	113

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Vital bulgular ve skorlama değerleri	34
Çizelge 4.1. Kontrol (K) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları.....	50
Çizelge 4.2. Gastroenterit (GE) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları ...	50
Çizelge 4.3. Parvovirüs (CPV) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları	52
Çizelge 4.4. Vital bulguların gruplar arası karşılaştırılması	55
Çizelge 4.5. Vital bulguların CPV grubunda ölen (n=7) ve iyileşen (n=7) hastalarda dağılımı	57
Çizelge 4.6. Vital bulguların CPV grubunda sepsis olan (n=6) ve olmayan(n=8) hastalardaki değişimi	57
Çizelge 4.7. Hematolojik parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması	58
Çizelge 4.8. Hematolojik parametreler iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalardaki değişimi.....	62
Çizelge 4.9. Hematolojik parametrelerin sepsis gelişmeyen (n=8) ve gelişen (n=6) hastalarda değişimi.	69
Çizelge 4.10. Biyokimyasal parametrelerin CPV günler arası ve gruplar arası karşılaştırılması.....	76
Çizelge 4.11. Biyokimyasal parametrelerin iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalarda değişimi.....	80
Çizelge 4.12. Biyokimyasal parametrelerin sepsis gelişmeyen (n=8) ve gelişen (n=6) hastalarda değişimi	84
Çizelge 4.13. Biyobelirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması ve parvovirüsün grubunun tedavisi sürecindeki değişimi.	87
Çizelge 4.14. Biyobelirteç değerlerinin iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalarda karşılaştırması	96
Çizelge 4.15. Biyobelirteçlerin sepsis durumu karşılaştırılması.....	105
Çizelge 4.16. 0.gün biyobelirteçlerin korelasyonu	114
Çizelge 4.17. 1.gün biyobelirteçlerin korelasyonu	114
Çizelge 4.18. 3.gün biyobelirteçlerin korelasyonu	115
Çizelge 4.19. 7.gün biyobelirteçlerin korelasyonu	116
Çizelge 4.20. PTX-0.günleri ile WBC, NEU, RBC, HCT ve PLT değerlerinin 0.günlerinin korelasyonu	117
Çizelge 4.21. PTX-3 ile TG, CHOL, ALP, GGT, LDH, ALT, AST, CREA ve BUN 0.gün değerlerinin korelasyonu.....	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfotaz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BIL	Bilurubin
BUN	Kan üre nitrojen
CHOL	Kolestrol
CK-MB	Creatin kinaz miyokardiyal band
CPV	Köpek Parvovirüs
CREA	Kreatin
CRP	C-reaktif protein
cTn-I	Troponin-I
ELİSA	Enzime bağlı immünoabsorbent test
EOS	Eozinofil
GE	Gastroenterit
GGT	Gama glutamin transferaz
HCT	Hemotokrit
HGB	Hemoglobin
IFA	İmmunfloresan antikor testi
IgG	İmmunglobulin G
IL	İnterlökin
K	Kontrol
LDH	Laktat dehidrajenaz
LYM	Lenfosit
MON	Monosit
NEU	Nötrofil
NPTX	Nöronal pentraksin
NS	Yapısal olmayan protein
OD	Optik yoğunluğu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	Platelet
proBNP	N- terminal pro- B tipi natriüretik peptit
PRP	Model tanıma proteini

PTX-3	Pentraksin-3
RBC	Eritrosit
SAA	Serum amiloid-a
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TG	Trigliserit
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
VS	Yapısal protein
WBC	Beyaz kan hücresi



1. GİRİŞ

Köpek parvovirüs enfeksiyonu (CPV) ilk olarak, 1967 yılında hafif seyirli gastrointestinal ve respiratorik klinik semptomlar ile karakterize CPV- tip 1 keşfedilmesiyle tanımlanmıştır. Ardından özellikle akut miyokardit ve şiddetli hemorajik enterit ile seyreden ve CPV-1'e kıyasla bulaşıcı özelliği daha yüksek patojenik bir tür olarak da bilinen CPV tip-2 izole edilmiştir. CPV-tip 2, köpeklerin barınak ortamlarında bağışıklığın düşük olmasından kaynaklı aktif şekilde yayılım göstermekle birlikte sırasıyla CPV-tip 2a, CPV-tip 2b ve CPV-tip 2c olmak üzere 3 antijenik varyanta evrilmiştir. En son ortaya çıkan bu CPV-tip 2c varyantı birçok ülkede tespit edilmiş olup, özellikle bağışıklık sistemi tam gelişmemiş olan 2 haftalıktan 6 aylığa kadar yavru köpeklerde oldukça akut klinik semptomlara sebep olduğu görülmektedir.

Ağız yoluyla alınan etken, ilk olarak oronazal boşluğa yakın olan lenf nodüllerine yönelir. Burada hematojen yollar vasıtasıyla timüs, kalp, bağırsak gibi mitoz aktivitesi yüksek hücrelere affinite göstermektedir. Bağırsakların kript epitellerini etkileyerek hemorajik enterite, hematojen yolla yayılıp kalpte miyokardiyal kas hasarlarına, ender olarak akciğerlerde pulmoner hemorajilere, beyinde nöropatilere ve tanı konulup tedavi edilmezse birçok organı etkileyerek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis'e sebebiyet vermektedir.

Hastalığın tanısında hematolojik olarak lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni bulguları, klinik olarak da kanlı ishal tablosu patognomik olarak düşünülse de bakteriyel, paraziter veya diğer enfeksiyöz hastalıklarda da bu durum ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hematoloji ve biyokimyasal parametrelerin yanında dışkı örneklerinden parazit, bakteriyel identifikasyon ve virüs taraması ile hastalığın teşhisi konulabilmektedir. Ancak, parvovirüs enfeksiyonunun erken teşhisi, prognozun belirlenmesi ve tedavi protokolünün oluşturulması için bu testler tek başına yetersizdir. Bu bağlamda, hastalığın ilerleyişi ile klinik sonuçların paralel seyrettiği, organ hasarlarını hızlı bir şekilde tespit edebilen ve tedaviye erken yanıt verme yetisine sahip biyobelirteçler, son dönemde önemli bir araştırma konusu olmuştur.

Köpek parvovirüs enfeksiyonunun sebep olduğu akut miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kreatin kinaz miyokardiyal bant (CK-MB), kardiyak troponin I (cTn-I), N- terminal pro- B tipi natriüretik peptit (pro-BNP) ve hasara ek olarak sepsis değerlendirilmesi açısından da iyi bir biyobelirteç olarak nitelendirilen C-reaktif protein (CRP) gibi birçok biyobelirtecin incelendiği çalışmalar yürütülmektedir. Bu araştırmada köpek parvovirüs enfeksiyonda CK-MB, c-TnI ve CRP'nin yanında, enfeksiyöz hasar şiddetini enfeksiyöz hasarın erken döneminde artış gösterdiği bilinen, hastalığın prognozunu belirlemeye yardımcı ve sepsisin erken teşhisine olanak sağladığı düşünülen bir akut faz proteini olan Pentraksin-3 (PTX-3) konsantrasyonunun, köpek parvovirüs enfeksiyonundaki prognostik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonu

2.1.1.Etiyoloji

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonu (CPV), *protoparvovirüs* genusunda yer alan viral ajanın karnivorlarda oluşturduğu oldukça ölümcül ve bulaşıcı bir hastalıdır. Virüs 18-26nm boyutunda olan, tek iplikli DNA genomlarında NS1 ve NS2 adında yapısal olmayan ve VS1, VS2 ve VS3 olmak üzere üç adet yapısal proteine sahiptir. Bu proteinler, virüsün ikosahedral simetriye sahip kapsid yapısının oluşumunda ve konak hücreye penetrasyonunda kritik rol oynar. VP2 proteini, hem konak özgüllüğünü belirlemede hem de immün yanıtın indüklenmesinde başlıca antijenik yapı olarak işlev görür. Bu nedenle, CPV suşlarının serotiplendirilmesinde ve aşı geliştirme çalışmalarında VP2 dizisi büyük önem taşımaktadır (Hoelzer vd., 2008; Mattola vd., 2022).

Köpek parvovirüs etkeninin günümüze kadar keşfedilmiş iki tipi bulunur (Nguyen vd., 2020). Virüs ilk olarak askeri köpeklerde solunumla alakalı hastalıkların araştırılması sırasında, enfekte hücrelerin yapısında virionlara rastlanması sonucu CPV-1 formunun keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır (Binn vd., 1970; Järplid vd., 1996; Goddard ve Leisewitz, 2010). Daha sonra inatçı ishal, kusma ve akut miyokardite sebep olan bu etkenin, köpeklerin dışkı ve doku örneklerinin elektron mikroskobu vasıtasıyla incelenmesi sonucu virüsün farklı bir formunun olduğu da tespit edilmiştir. CPV-2 olarak adlandırılan bu son formun mutasyona uğrama kapasitesi oldukça yüksek olmakla birlikte; üç antijenik varyanta evrilmiştir. Bu varyantlar VP2 kapsid proteininde 426. pozisyonda yer alan aminoasit değişikliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Allison vd., 2006). Varyantlardaki bu farklılıklar virüsün antijenik özelliklerini ve yayılımını da etkilemektedir (Schoeman vd., 2013; Blanco ve Lopez, 2015). CVP -tip 2a varyantı VP2 kapsid proteinine 426. pozisyonda Asparajin içermesi ile tanımlanmaktadır ve bu varyantın sadece köpeklerde değil, ayrıca kedilerde de gastrointestinal semptomlara sebep olduğu bilinmektedir (Truyen, 2006; Decaro ve Buanavoglia, 2012).

CPV -tip 2a varyantının kedi panlokopeni virüsü ile antijenik olarak yakın olduğu bilinse de, kapsidin yapısındaki 6 aminoasit dizilimi bakımından farklı bulunmaktadır (Nandi ve Kumar, 2010). CPV tip 2b varyantı kapsid proteinine aynı pozisyonda Aspartik asit, CPV tip 2c varyantının ise glutamik asit bulunmasıyla üç tür arasındaki ayrım gerçekleşmiştir. (Decario vd., 2005).

CPV'nin 2a, 2b ve 2c olmak üzere tanımlanan varyantları, doku tropizmi açısından benzerlik göstermekte olup; enfeksiyon sonrasında intestinal mukozada villus atrofi ve nekroz, kemik iliğinde progenitör hücrelerin baskılanması ile karakterizedir. Özellikle CPV tip 2b ve 2c varyantlarında, neonatal köpeklerde kalp miyositlerine olan affinite nedeniyle viral replikasyonun miyokard dokusunda da gerçekleştiği ve bunun sonucunda nekrotizan miyokardit ile ani ölümlerin meydana geldiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda, CPV-tip 2c varyantının daha yüksek patojeniteye sahip olduğu, daha şiddetli klinik tablolar ve sistemik yayılım ile seyrettiği tespit edilmiştir. (Naidu vd., 2012; Dik ve Şimşek, 2017).

2.1.2. Epidemiyoloji

Köpek parvovirüs enfeksiyonu, 1970'lerin sonlarında ortaya çıkan ve dünya genelinde hızla evcil ve vahşi köpek popülasyonlarına yayılan, yüksek bulaşıcılığa sahip bir hastalıktır. İlk Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Asya ve diğer kıtalarda tanımlandığı bilinmektedir (Parrish vd., 1988). Köpek parvovirüsünün antijenik varyantları coğrafi olarak bulunduğu konumlara göre farklılık gösterir. CPV-2b varyantı, özellikle Kuzey ve Güney Amerika (Parrish vd., 1988; Pereira vd., 2000), Asya ile Avrupa (Hirasawa vd., 1996; Truyen vd., 2000) ve Afrika (Steinel vd., 1998) kıtalarında yaygın olarak bildirilmektedir. Öte yandan, CPV-2a varyantı daha çok Avrupa ülkeleri olan Fransa, İtalya (Martella vd., 2004) ve Asya'nın Tayvan bölgesinde yaygınlık göstermektedir. CPV-2c varyantı ise özellikle Avrupa (İspanya, Birleşik Krallık) (Decaro vd., 2006; Decaro vd., 2007), Asya (Vietnam) (Nakamura vd., 2004) ve Amerika kıtalarında (Perez vd., 2007; Aldaz vd., 2013; Kapil vd., 2007) tespit edilmiştir. Bu dağılım, CPV varyantlarının farklı bölgelerdeki popülasyon dinamikleri ve ekolojik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

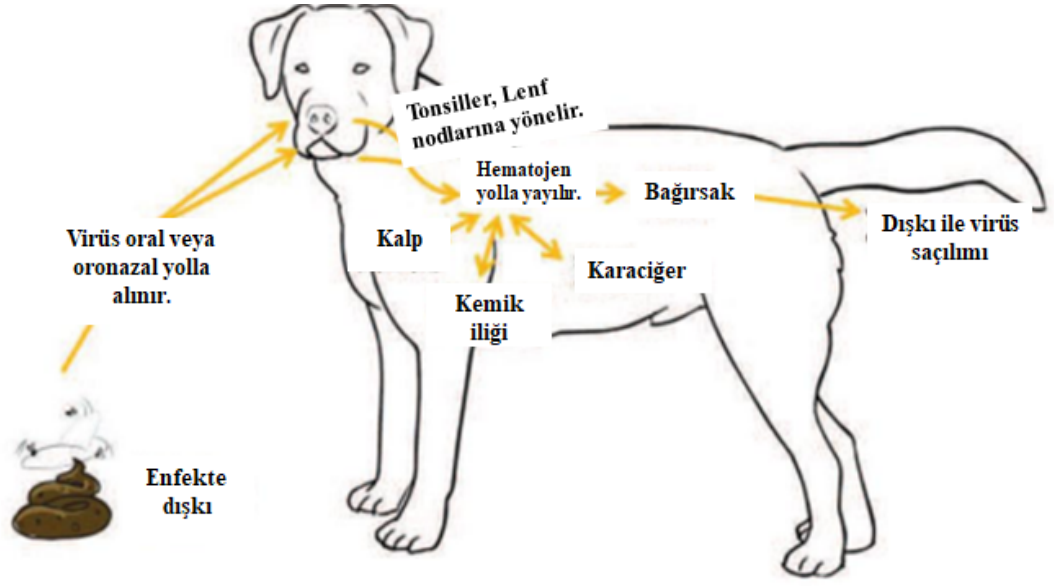
Genellikle köpek barınakları, evcil hayvan sahiplendirilen yerler ve toplu yaşam alanlarında daha sık gözlenen virüs, yüksek prevalansa sahiptir. Eksik veya yetersiz aşılama ve stres gibi etmenler de hastalığın yayılımını ve şiddetini artırır (Goddard ve Leisewitz, 2010). 0-4 ay arasındaki yavru köpekler, hastalığa karşı en duyarlı gruba oluşturur. Bu dönemde immün sistem henüz tam olarak gelişmediği için enfeksiyon ağır seyreder (Nandi ve Kumar, 2010). Maternal antikolar, yavruların ilk haftalarda enfeksiyona karşı korunmasında kritik rol oynar. CPV'ye özgü maternal antikoların yarılanma ömrü ortalama 10-12 gün olarak bildirilmektedir. Bu antikolar, genellikle doğumdan sonra 6 ila 12 hafta arasında koruyucu seviyelerde bulunabilir; ancak seviyeleri hızla azalarak, 8-10 haftalık dönemde enfeksiyona karşı duyarlılık başlamaktadır. (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Maternal antikoların yanı sıra, genetik faktörlerin de bağışıklık sisteminin işleyişi ve enfeksiyon duyarlılığı üzerinde belirleyici etkileri bulunmaktadır. Rottweiler, Doberman Pinscher, American Pitbull, Terrier, Labrador Retriever ve Alman Çoban Köpeği gibi ırklar CPV enfeksiyonuna karşı daha yüksek risk taşımaktadır. Doberman Pinscher ve Rottweiler ırklarındaki yüksek von Willebrand hastalığının prevalansı ile kalıtsal bağışıklık yetersizliği, bu ırkların parvovirüse karşı artan duyarlılığını açıklayan önemli etkenlerdir (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Koral ve Sevinç, 2025). Özellikle büyük ırklara kıyasla küçük ırk köpeklerin mortalite oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve zayıf genel kondisyon ise hastalığın mortalitesini artıran diğer önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Schoeman vd., 2013). Yetişkin köpeklerde CPV enfeksiyonuna karşı bağışıklık genellikle daha güçlüdür. Ancak, CPV-2c varyantının yayılmasıyla birlikte yetişkin köpeklerde de hastalık tespit edildiği bildirilmiştir (Decaro vd., 2008; Decario vd., 2009). Irk predispozitesinin yanı sıra enfeksiyonun cinsiyet gibi diğer demografik faktörlerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi de önem arz etmektedir. Panchsheel vd., (2024) yaptıkları çalışmada erkeklerde parvoviral enterite daha sık rastlandığını; ancak, enfeksiyona karşı cinsiyet açısından anlamlı bir yatkınlık bulunmadığını ifade etmiştir. Mevsimsel olarak enfeksiyonun sıklığı, özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında artmaktadır. Nedeni ise, bu dönemlerdeki yüksek yavru doğumu olarak düşünülmektedir. Ergin köpeklerde; özellikle yaz ve kış aylarında temasların artmasıyla enfeksiyon riski de yükselmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

2.1.3. Patogenez

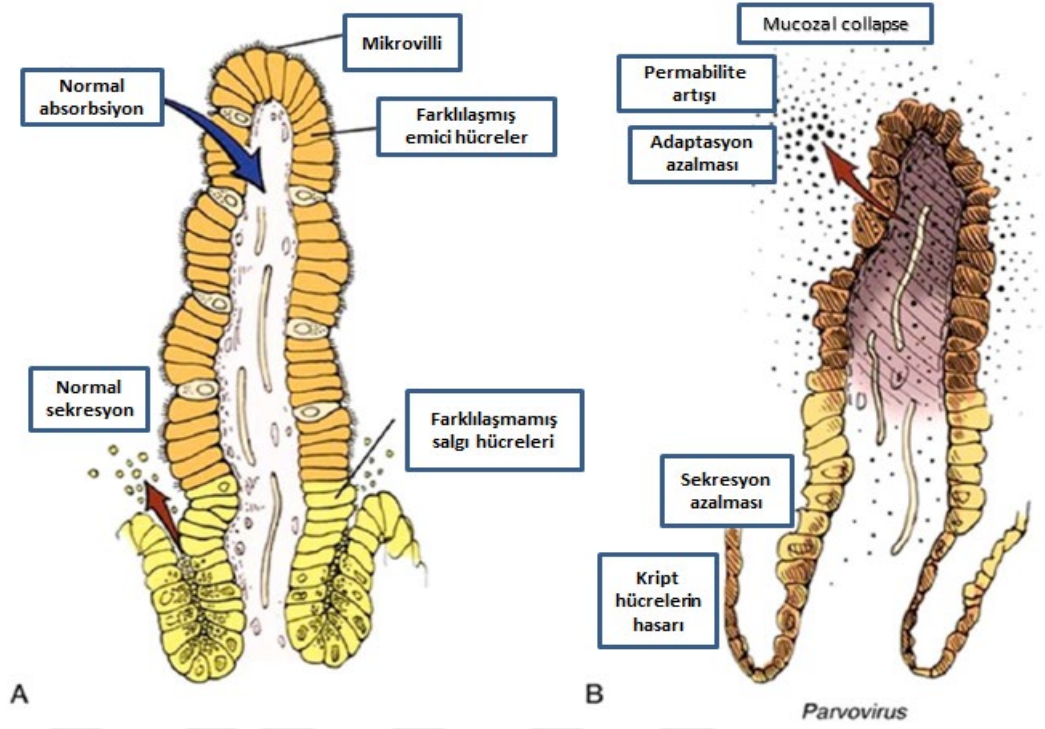
Parvovirüs enfeksiyonu taşıyan köpekler, yalnızca DNA sentezinin gerçekleştiği evrede virüsü çoğaltabilir ve bu yolla dışkı ile saçılım gösterebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış köpeklerde, virüsün yaklaşık 100 doku kültürü enfektif dozu (100 DKID₅₀) kadar miktarının oral (doğrudan) veya oronazal (dolaylı) yolla alınması ile enfeksiyonun gelişebileceği düşünülmektedir (Vermeulen vd., 2003; Pollock ve Coyne, 1993; Goddard ve Leisewitz, 2010). Bununla birlikte alınan parvovirüsün konak hücrelere girişi, farklı türlerde yapısal olarak değişkenlik gösterebilen, glikozilasyon profiline sahip transferrin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (Nelson vd., 2008).

Virüsün yapısında bulunan transferrin reseptörü, VP2 proteinlerinin glikolizasyona uğramasıyla konak hücrelere bağlanmakta ve membranlarını penetre etmektedir (Nelson vd., 2008). Penetrasyon sonucunda virüs klathrin aracılı endositoz yolu ile konak hücrelere girerek endozom vasıtasıyla lizozomlara taşınır. Lizozomda VP1'in, fosfolipaz A2 katalitik bölgesine salınarak lizozomal membranın bütünlüğünü bozmaktadır. Bu sayede virüs konak hücrelerin sitoplazmasına salınarak, daha sonra replikasyon için sitoplazmadan çekirdeğe taşınmaktadır (Callaway vd., 2017). Virüs çekirdekte transkripsiyona uğrayarak viral proteinlerin sentezini başlatır. Enfeksiyon, oral veya oronazal yolla alınmasının ardından farinkse ulaşır; buradan retrofaringeal lenf nodüllerine ve özellikle yavru köpeklerde birincil lenfoid organ olan timusa taşınarak replikasyonunu bu bölgelerde gerçekleştirir. Virüs, replikasyondan 3–5 gün sonra hematojen yolla mezenterik lenf düğümlerine ulaşır ve buradan ince bağırsağın kript epitel hücrelerine geçer. Bu süreci takiben, 1 ile 5 gün içinde viremi gelişir. (Prittie, 2004; Goddard ve Leisewitz, 2010; Nandi ve Kumar, 2010; Mazzaferro, 2020) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Parvovirüsün vücuda girişi ve ilerlemesi

Etken vireminin ardından intestinal bağırsak epitel hücrelerine yönelir. Oradan Lieberkühn kriptlerindeki hızlı çoğalan hücrelerde replikasyonunu tamamlayarak enfeksiyonun intestinal formunu oluşturur. Virüsün germinal epitel hücrelerinden villuslara yayılarak, villus yapılarında harabiyete neden olması ve yüksek emme kapasitesine sahip villilerin işlevlerini yerine getirememesi sonucu mukozal kollaps gelişir. Bu durumda da hemorajik enterit tablosu ortaya çıkar. (Goddard ve Leisewitz 2010, Nandi ve Kumar 2010; .Sykes, 2014) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Normal (A) ve parvovirüs (B) bağırsak epitelinin görüntüsü

Vireminin şiddetine göre kalp miyositleri, akciğer, beyin, dalak, karaciğer ve böbrekler gibi hücreleri aktif bölünen organ ve dokularda da enfeksiyon şekillenebilmektedir. Özellikle doğumdan sonraki ilk bir aya kadar mitotik aktivitesini sürdüren miyokardiyal hücreler, parvovirüs replikasyonu için uygun bir ortamdır (Decario ve Buonavoglia, 2012) Köpek parvovirüsü transferrin reseptörü aracılığıyla kalp miyositlerine oradan da çekirdeğe geçerek replikasyonu başlatır. Parvovirüs, enfekte olduğu dokularda yapısal bozulmalara yol açarak hücre ölümü (apoptoz) süreçlerini indüklemektedir. Kardiyomiyosit hasarına bağlı olarak gelişen hücre ölümü miyokardiyal doku kaybına yol açar. Bu süreci takiben inflamasyon ve fibrozis gelişimi gözlenmektedir. (Nelson, 2009; Nandi ve Kumar 2010).

2.1.4. Klinik bulgular

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda klinik semptomlar etkenin oral yolla alınmasından 4-5 gün sonra görülmektedir. Hastalık başlangıçta nonspesifik olup halsizlik, vücut sıcaklığının yükselmesi, iştahsızlık, depresyon, kusma ve ishal gibi semptomlar içerir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020).

Parvovirüs enfeksiyonunun sık rastlandığı hemorajik enterit ve ani ölümlere sebep olan miyokardit olmak üzere iki form bulunur. Hemorajik enterit formunda başlangıçta mukoid sarı renkten, dokulardaki harabiyete bağlı villilerin emme kabiliyetini yitirmesi sebebiyle bazen mukoza parçalarıyla karakterize kanlı ve tipik bir paslı demir kokusunu andıran enterit tablosu oluşmaktadır. İshal ve kusmayla birlikte oluşan sıvı ve metabolitlerin kaybı, metabolik asidoz şekillenmesi sonucu doku perfüzyonunun bozulmasıyla birlikte hipovolemi, kapiller dolum zamanının uzaması, ekstremitelerde soğuma ve akabinde çevreye duyarsızlık gözlenir (Prittie, 2004; Tuteja vd., 2022)

Ultrasonografi yöntemiyle deudeum ve jejenum incelendiğinde, çok fazla gaz birikintisiyle birlikte mukoza katmanlarında incelmeye, laminalarda düzensizlikler, mukozal beneklenme ve duvarların kıvrımlı odakların arttığı dikkat çekmektedir (Prittie, 2004; Stander vd., 2010). Ayrıca intestinal villilerin emilim kabiliyetini kaybetmesi ve sistemik ikincil enfeksiyonların lokalizasyonu sonucu karaciğer hepatositlerinde yangılanma meydana gelebilir ki, bu durum glikojen depolarının tükenmesine ve sepsis oluşumu sonucu hipoglisemik nöbetler gibi semptomlara sebep olabilir (Prittie 2004). Enfeksiyon kontrol altına alındığında, hastanın durumuna ve tedaviye başlama süresine göre farklılık gösterebilen bu süreç, genellikle inkübasyon periyoduna ek olarak 5-7 gün boyunca devam etmektedir. (Nandi ve Kumar, 2010).

Özellikle yavru köpeklerde, ikincil en yaygın form olan miyokardiyal form da bulunur. Miyokardiyal formda kalp kasında lezyonlar oluşur ki, bu durumda bir immun yanıt meydana gelsin veya gelmesin miyofibriller dokuyu parçalamakta ve hücre çekirdeklerinde intranükleer inklüzyon cisimlerinin hücum etmesiyle birlikte miyokarditis meydana gelmektedir. Miyokarditisle birlikte anemi durumunun da şiddetlenmesiyle, mukozaların gitgide beyazlaması, taşikardi kalbin bu durumu kompanze etmeye çalışması sonucu dispne ve artık yavruların kısık kısık ağlaması ile seyreden ani ölüm gözlenmektedir (Ford vd., 2017). Yapılan çalışmalarda ölen hayvanların nekropsi örnekleri incelendiğinde sadece miyokarditis durumu değil, aynı zamanda tracheadan bronşlara uzanan köpüklü bir eksudat ile pulmoner peteşiyel odaklar gözlemlenmiş ve alınan kültürlerden ekim yapıldığında koliform bakterilerinin mevcudiyeti bildirilmiştir (Turk vd., 1990; Ford vd., 2017).

Miyokardit, gastroenterit ve respiratorik semptomlara ek olarak, nadiren de olsa lökoensefalopati ve beyin dokularının çevresinde inflamasyona neden olan ensefalitise bağlı sinirsel belirtiler de bildirilmiştir (Mylonakis vd., 2016).

2.1.5. Tanı prensipleri

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda dehidrasyon, kusma, hemorajik enterit gibi klinik semptomlara; diğer viral ajanlar, parazitler, enteropatojenik bakteriyel enfeksiyonlar, gıda intoleransı gibi durumlarda da rastlanabilmektedir. Hastanın muayene ve vital bulgularının yanı sıra hematolojik parametreler, biyokimyasal panellerle birlikte mikroskopik dışkı incelemesi de yapılmalıdır. Bu incelemeler sonucunda olası tanıya ulaşılabilirdiği gibi, bu durum yanıltıcı da olabilir (Mazzaferro, 2020). Doğrulayıcı tanı olarak elektron mikroskopu, immünokromatografi testi, immünofloresan antikor testi (İFA), hemaglutinasyon testi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve enzime bağlı immünoabsorbent test (ELISA) gibi yöntemleriyle virüs saptanabilmektedir. (Sykes, 2014).

PCR tabanlı testler diğer test yöntemlerine kıyasla, hem dışkı hemde oronazal kaviteden izolasyon yapılması ve parvovirüsün tipinin tayini sebebiyle daha spesifiktir. Desario vd., (2005) yaptığı çalışmada, parvoviral enterit tanısında yüksek sensivite değerine sahip testlerin real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve konveksiyonel PCR olduğunu göstermiş; bunun nedeninin ise, ikisinde CPV tip 2 enfeksiyonunun nükleik asidini saptayabilmesi ve miktarı belirlemeye yetisinin yüksek olduğu tespitinde bulunmuşlardır.

PCR yöntemleri, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ile altın standart olsa da, laboratuvar altyapısı gerektirmesi, yüksek maliyeti ve zaman alıcı olması nedeniyle özellikle klinik pratikte hızlı tanı kitlerine duyulan ihtiyacı artırmıştır (Mylonakis vd., 2023). Decaro vd., (2009) yaptıkları çalışmada PCR ile pozitif olduğu belirlenen 201 örnek hızlı tanı kitiyle değerlendirilmiştir. Hızlı tanı testlerinin CPV-2a, 2b ve 2c varyantlarını teşhis etme oranları sırasıyla %80,4, %78 ve %77 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar 2c varyantı dahil parvovirüs enfeksiyonun tespiti açısından hızlı tanı kitlerinin duyarlılığı yönünden faydalı bulunmuştur. Aynı araştırmacılar, köpek parvovirüsü için kullanılan hızlı tanı kitinin duyarlılık ve doğruluğunu hemaglutinasyon (HA) testi ve real-time PCR ile karşılaştırmıştır. Sonuçlara göre,

hızlı tanı testi, HA testine göre %86,3 özgüllük ve %96,1 duyarlılık gösterirken, PCR testine göre %65,3 sensitivite ve %100 spesifite sağlamıştır. (Decaro vd., 2013). Başka bir çalışmada 112 adet ishal tanılı köpeklerin dışkı örnekleri hem PCR hem de hızlı tanı kiti ile incelemiştir. Hızlı tanı testinin %100 spesifite ve %77,2 oranında sensitivite gösterdiği tespit edilmiştir (Silva vd., 2013).

2.1.6. Hematolojik değişiklikler

Parvovirüs enfeksiyonu, ilk 72 saat içerisinde dalak, lenf düğümleri ve timüs gibi lenfoproliferatif organları etkilemektedir. Bu nedenle CPV enfeksiyonunun birincil dikkat çeken hematolojik bulgu lenfopenidir. Virüs, hematojen yolla dolaşıma geçerek hematopoetik kök hücrelerin yıkımına neden olur ve buna bağlı olarak şiddetli lenfopeniye ek olarak lökopeni tablosu gelişir. Virüsün kemik iliğinde oluşturduğu miyeloid dejenerasyonlar ile intestinal kript hasarına ek olarak, granülopoezin karşılayamayacağı düzeyde artan doku yıkımı ve sekonder enfeksiyonlar sonucunda nötropeni tablosu da gelişebilmektedir (Abrams-Ogg vd.,2012).

Bununla birlikte trombosit üretimi de aksamakta ve sayısında düşüşler gözlemlenmektedir (Pollock ve Coyne, 1993; Goddard ve Leisewitz, 2010). Trombositopeni durumu, trombosit miktarında bir azalmadan meydana gelebileceği gibi, endotel hücrelerdeki immünokomponent yapıların değişimleri sonucunda da oluşabilmekte ve bu durumda vasküler permeabilitenin etkilenmesiyle, ektravasküler virüs yayılımını etkinleştirdiği düşünülmektedir (Akdağ ve Ulutaş, 2014; Er ve Ok, 2015). Castro vd., (2013), yaptığı çalışmada sağlıklı köpeklere kıyasla parvovirüs ile enfekte hastalarda, lökosit, lenfosit ve trombosit düzeylerinin ayırt edici bir azalma meydana geldiği önemli bir klinik bulgu olarak nitelendirmiştir.

Parvovirüs ile enfekte köpeklerde ikincil dikkat çeken hematolojik bulgu anemidir. Bu durum virüsün eritropoezisi baskılanması ve intestinal kript epitellerini hasarına bağlı olarak hemorajik enterit tablosu oluşturmasıyla alakalıdır. Sonuç olarak, kırmızı kan hücreleri (eritrositler) sayısında belirgin azalma oluşur ve bunu takiben de hemoglobin konsantrasyonunda anlamlı düşüşler görülür. Eritrosit ve hemoglobin düzeylerindeki bu azalma, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına sebep olurken, eş zamanlı olarak hematokrit değerlerinde de anlamlı bir düşüş meydana

gelmektedir. Hastalığın ilerlemesi ve şiddetlenmesiyle anemi daha belirgin hale gelir. Dokulara yeterli miktarda oksijen taşınamaz ise, organizmanın tüm dokularında oksijen yetersizliği (hipoksi) gelişmektedir. Bu durum, metabolik dengenin bozulmasına ve organ disfonksiyonuna zemin hazırlar. Klinik açıdan, hipoksi dokuların fonksiyonel kapasitesini olumsuz etkileyerek hastalığın seyrini daha da kötüleştirebilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Chen vd., 2018).

2.1.7. Biyokimyasal değişiklikler

Parvovirüs enfeksiyonunda biyokimyasal profil spesifik değildir. Bu hastalıkta ince bağırsakta bulunan villilerin bir kısmı kaybedilmekte veya ciddi hasarlanmaktadır. Bu duruma bağlı olarak hemorajik enterit tablosu gelişir; mukozal hasarın meydana gelmesiyle birlikte bağırsakların emilim kapasitesi azalır. Buna bağlı olarak, ishal ve kusmanın da eşlik ettiği klinik tabloda serum sodyum, klor ve potasyumda azalma gözlemlenebilmektedir. (Goddard ve Leisewitz, 2010). Fakat bazen parvovirüs enfeksiyonunda, hipovolemiye bağlı gelişen plazma hacmindeki azalma sonucu, renal tubuluslardan potasyum atılımı gerçekleşemez ve geçici hiperkalemi tablosu meydana gelebilmektedir.

Bağırsaklardan bikarbonat kaybı, hipovolemi sonucu hidrojen renal ekstrasyonun azalmasına bağlı olarak laktik asidoz ve metabolik asidoza sebebiyet verebilmektedir (Chalifoux, 2019). Ayrıca hipovolemi sebebiyle albumin düzeylerinde düşme ve ciddi hemoraji oluşumu sonucu da yangı ve doku yıkımı ile ilişkili lökosit mediatörleri tarafından stimüle edilen alfa ve beta globulin seviyesinde de yükselme meydana gelmekte; böylece total protein düzeyi büyük ölçüde düşüş görülebilmektedir (Kocatürk vd., 2010). Mylonakis vd., (2016) yaptığı parvovirüs çalışmasında, serum elektroforez profillerinde albümin ve gamaglobülin düzeylerinde azalma gözlemlerken; α 2-globülinde artış tespit etmişlerdir. α 2-globülindeki artış mutlak oranda karaciğerin hepatosit hücrelerinden salınan endojen mediatörlerin uyarımı sonucunda akut faz proteinlerini aktifleşmesinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Kusma ve ishal nedeniyle devam eden sıvı kayıplarında, hipovolemi şiddetine bağlı olarak gelişen böbrek kan akımında basıncın azalması sonucu glomeruler filtrasyon azalır ve bunun sonucunda akut böbrek hasarı gelişebilir. Van den Berg vd., (2018)

yaptığı çalışmada, köpek parvovirüsün kan üre nitrojen (BUN) değerinde düşme gözlemlendiğini; kreatinin, protein/kreatinin oranında ve idrar konsantrasyonunun daha yüksek bulunduğu ve bu durumun gizli bir akut renal yetmezlik şekillendirdiğini tespit etmişlerdir.

Hipovoleminin neden olduğu bağırsak bariyer hasarı, normalde geçişe izin vermeyen mukozal savunmanın zayıflamasına yol açarak sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Bunun sonucunda doku hasarına bağlı lökositlerden açığa çıkan endojen mediatörlerin salınmasıyla, alkalen fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde bir artış gözlemlenmektedir (Schoeman vd., 2013; Er., 2013; Lee vd., 2007). Laktat dehidrogenaz (LDH) ise, hücrel hasar durumlarında bazal serum konsantrasyonunda artış gösteren ve glukoz metabolizmasında görev alan önemli bir enzimdir. Köpeklerde parvovirüs enfeksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda, serum LDH seviyelerinde gastrointestinal mukozal hasar veya hücrel nekroza bağlı anlamlı yükselmeler bildirilmiştir (Koral, 2021).

Ayrıca Parvovirüs ile enfekte köpeklerde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), diğer bir deyişle iyi kolesterol düzeyinde bir azalma meydana geldiği, ancak trigliserit düzeyinde artışların gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bu durum beşeride kritik hastalarda mortaliteyi olumsuz etkilediği gözlenirken; parvoviral enteritli köpeklerde de hastalığın şiddetini belirlemede yararlı bir belirteç olduğu görülmüştür (Goddard ve Leisewitz, 2010).

2.1.8. Tedavi prensipleri

Parvovirüs enfeksiyonunun tedavisinde sıvı-elektrolit bozuklukların giderilmesi, kusmanın engellenmesi, inatçı ishalin normale dönmesi ve ikincil bakteriyel veya paraziter ajanlara karşı korumak temel tedavi prensiplerini oluşturmaktadır. Etkili bir tedavi için ilk olarak dehidrasyonu önlemek ve asit-baz açığının önüne geçmek amaçlanır (Yılmaz ve Şentürk 2007).

Parvovirüs ile enfekte köpeklerde sepsis gelişimi sıklıkla gözlemlenir. Bu durum hastalığın prognozunu kötü etkilemektedir. İntestinal mukozada oluşan ciddi inflamasyon ve sıvı kayıpları, bağırsak bariyer bütünlüğünü bozmaktadır. Bu bozulmalar, bağırsaklardan protein kaybına sebep olur. Böylece intravasküler hacimde azalmalar ve sıvı kayıpları meydana gelir. Hem kaybedilen volümün geri

kazandırılması hem de organ perfüzyonunun sürdürülmesi amacıyla, sıvı replasmanı sağlanmalıdır (Elitok, 2019). Dehidrasyon derecesi şiddetli hayvanlarda (serum albümin düzeyi 1,3 g/dL'nin altına düşmesi) ilk 1-2 saat içinde onkotik basıncı desteklemek amacıyla sentetik veya doğal kolloidal solüsyonların uygulanması önerilmektedir. Bu uygulama, intravasküler hacmin korunmasını ve doku perfüzyonunun iyileştirilmesini sağlamaktadır (Yılmaz ve Şentürk 2007).

Sıvı açığı hesaplandıktan sonra kristalloid solüsyonlar (örneğin izotonik veya laktatlı Ringer) uygun doz ve hızda kısa sürede verilmelidir. Hipoglisemi durumlarında, metabolik ihtiyaçların karşılanması ve kan şekeri düzeyinin stabilizasyonu için laktatlı ringer solüsyonu ile birlikte dekstroz içeren solüsyonların uygulanması önerilmektedir (Mazzaferro, 2020). Şiddetli lökopeni durumlarında uygulanacak mevcut sıvılar subkutan verilirse deri bölgesinde nekrozlar, enfeksiyona bağlı yangılar oluşabilmektedir. Bundan dolayı vena jugularis'e katater yerleştirilmesi en uygundur; ancak periferik ven ve intraosseöz uygulama en az juguler ven kadar başarılı bir venöz erişim seçeneğidir (Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020).

Kusmanın engellenmesi ve sıvı kaybının önüne geçilmesi adına, yapılan çalışmada; metoklopramid hidroklorür, ondansetron ve maropitantın karşılaştırılmış ve her üç ilacında kusmanın yoğunluğunu ve aralığını azalttığı gözlemlenmiştir. De La Puente vd., (2007) yaptığı çalışmaya göre de, çeşitli hastalıklardan dolayı kusan köpeklerde, tek doz maropitantın iki veya üç doz metoklopramid hidroklorüre göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Parvovirüs enfeksiyonu olan köpeklerde kullanılan metoklopramid hidroklorür, 1 mg/kg dozunda 24 saat aralıkla verildiğinde kusmanın önüne geçmede oldukça başarılı olduğu kanıtlanmıştır; ancak invaginasyon ve obstrüksiyon durumu söz konusu olduğunda prognozu kötü etkilediği bilinmektedir (Sedlacek vd., 2008; Greene vd., 2012). İnatçı kusmaya bağlı özefajit ve gastrit tablosu oluşabilmekte bundan dolayı H₂-reseptör blokerleri kullanılmalıdır (Greene vd., 2012).

İkincil bakteriyel enfeksiyonların, mukozal bariyer kayıplarında bakteriyel invazyonu engellemek amacıyla parenteral antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. İdeal antibiyotikler bakterisidal etkili olmalı, hem Gram pozitif koklara hem de Gram negatif basillere karşı etkili bulunmalı ve sınırlı kemik iliği toksisitesine sahip olmalıdır Mukozal bariyerin bozulmasına bağlı *Escherichia coli*, *Clostridium spp.* ve

Salmonella spp. enfeksiyonları ile ilişkili yüksek septisemi riski nedeniyle, geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerin parenteral olarak uygulanması önerilmektedir (Otto vd., 2007; Prittie vd., 2004). Bu sebeple gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı en iyi antibakteriyel tercih β -laktamaz dirençli veya β -laktamaz penisilin ve aminoglokozit kombinasyonları olduğu bilinmektedir; ancak aminoglikozid grubu antibiyotikler nefrotoksik etkisi bulunduğundan dolayı rehidrasyon sağlandığından emin olunmalıdır (Abrams-Ogg vd.,2012; Greene, 2012; Goddard ve Leisewitz, 2010). Rehidrasyon sağlanmadığında ikinci bir tercih olarak üçüncü grup sefalosporinler verilebilir (Greene, 2012; Sarpong vd., 2017). Bakteriyosidal antibiyotik tedavisinde endotoksinlerin salınmasını engellemek amacıyla metronidazol'un kullanılması da önerilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Klasik tedaviye ek olarak günümüzde birçok antiviral ajanlar günümüzde kullanılmaktadır. Antiviral olarak kullanılan ajanlardan rekombinant feline interferonların, köpeklerde intestinal hücre yüzeyindeki interferona bağlarak antiviral etki gösterdiği ve hatta immünolojik aktiviteyi artırarak lökosit sayısındaki azalmayı engellediği bilinmektedir (Savigny, 2010; Ulaş, 2015). Nöraminidaz inhibitörü ilaçlar, sialik aside yapısal benzerlikleri sayesinde viral partiküllerin bir araya gelerek kümeleşmesini inhibe etmektedir. Böylece respiratuvar ve intestinal kanallarda sialik asit ile çevrili mûsin tabakası boyunca virüsün konak hücrelere penetrasyonunu engelleyerek diğer patojen bakterilerin kolonizasyonunu sınırladıkları düşünülmektedir. Bu mekanizmanın, hastalığın şiddetinin azalmasına ve hayatta kalma olasılığının artmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Savigny, 2010).

2.1.9. Koruma

Parvovirüs enfeksiyonuna en sık karşılaşılan barınak gibi hijyenden yoksun çevre koşulları, virüsün yayılımı için uygun bir zemin hazırlamaktadır (Truyen, 2006; Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz 2010). Hastalık özellikle bu ortama maruz kalan 0-6 aylık yavru köpeklerin anneden yavruya geçen maternal antikor miktarının azalmasına (yaklaşık olarak doğumdan 10 gün sonra) paralel olarak etkene maruz kaldığında oldukça sık ve ölümcül seyretmektedir. Ancak aşılınmamış, eksik veya yanlış aşı uygulamalarına maruz kalmış yetişkin köpeklerde de hastalık nadiren de olsa gözlemlenebilmektedir (Prittie, 2010; Goddard ve Leisewitz 2010).

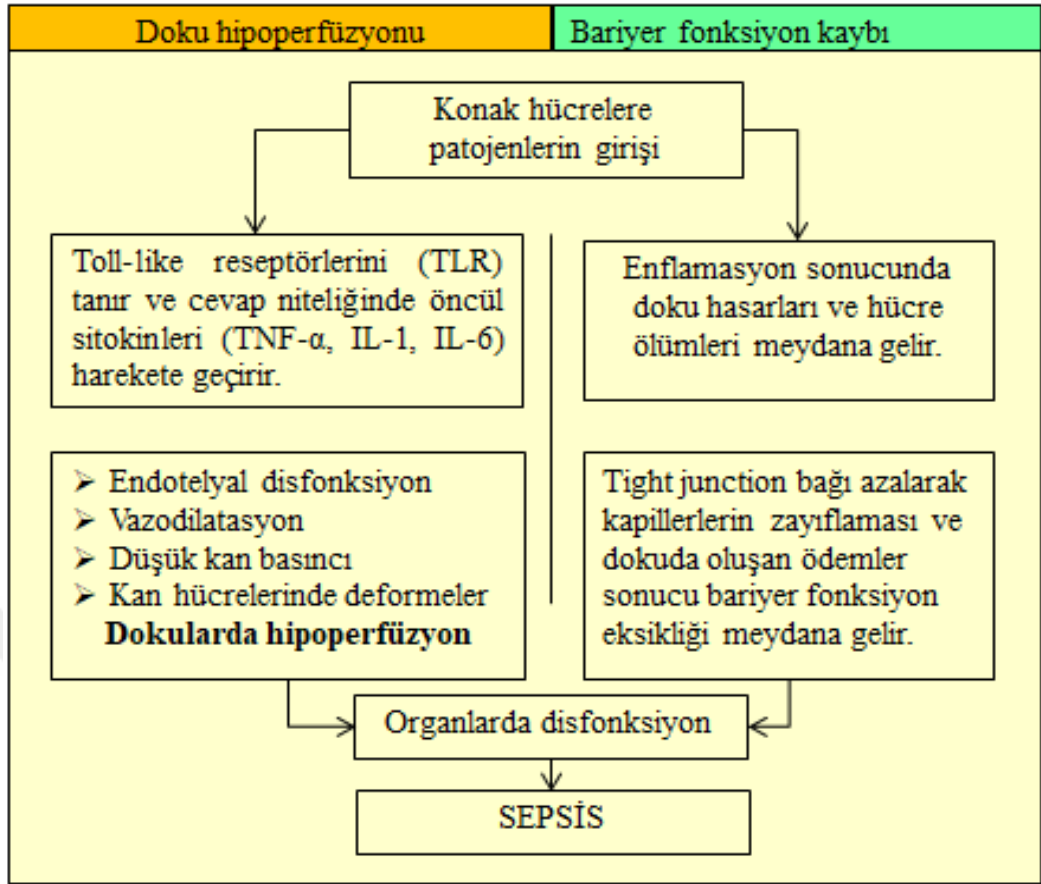
Köpek parvovirüs enfeksiyonunda aşılanmış anneden doğan yavru köpeklerde pasif bir bağışıklık mevcuttur; ancak annelerin maternal antikor miktarı düşük ise yavrularda tam bağışıklık gelişmemektedir. Pasif bağışıklığın süresi, annenin enfeksiyona karşı şekillendirdiği immünolojik yanıtı veya uygulanan aşının türüne göre değişebilmektedir (Mazzaferro 2020). Yavru, maternal antikor miktarını gerekli düzeyde almamış ise, modifiye attenüe aşılar 4-6 haftalıkken başlanmalıdır. Eğer yavru gerekli maternal antikoru anneden almışsa da, 45-65 gün arasında koruyucu aşı önerilmektedir. Parvovirüsün daha kolay yayılım gözlemlendiği ortak yaşam alanında bulunan yavrularda ise 4. haftada başlanması ve 21 günlük ara ile 3 kez tekrarlanması gerekmektedir (Mila vd., 2014).

Ülkemizde kullanılan aşı tipleri, CPV tip 2 ve bu tiplere uzun süreli koruma sağlayan hem antikor hem de antijen tepkilerini uyarabilen, modifiye canlı aşılardır. Ancak aşılama rağmen hastalığın görülmeye devam etmesi, özellikle köpek parvovirüs enfeksiyonun tip 2c varyantının dolaşıma girmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda, mevcut aşıların bu varyantlara karşı çapraz koruma sağladığı bildirilmiştir (Decario, 2020).

2.2. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonunda Sepsis

Köpek parvovirüs enfeksiyonu, özellikle genç köpeklerde şiddetli gastrointestinal hasar ve ciddi sistemik komplikasyonlarla seyredebilir. En önemli komplikasyonlardan biri sepsis gelişimidir. Güncel bilimsel tanıma göre sepsis, enfeksiyona karşı gelişen zararlı inflamatuvar konak yanıtının organ disfonksiyonuna yol açması durumudur (Singer vd., 2016).

Enfeksiyon sırasında meydana gelen sepsis durumu, bağırsaklarda oluşan hücresel yıkımlanma sonucu, intestinal mukozal bariyer tabakasının bozularak, sekonder bakterilerin intestinal lümende lokalize olmasını kolaylaştırmaktadır. Sepsise neden olan patojen mikroorganizmalar organizmayı enfekte ederek, immunolojik aktivite sürecini başlatmaktadır (Decario vd., 2007). Patojenlerin özel molekülleri sayesinde organizmada bulunan Toll-like reseptörlerini (TLR) tanımakta ve cevap niteliğinde öncül sitokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6) harekete geçirmektedir (Angus ve Poll, 2013). Sitokinler, endotelial hücrelerde fonksiyon bozukluklarına sebep olarak inflamatuvar uyarılarla birlikte adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu durum dolaşımdaki lökositlerin, damar endotel yüzeyine tutunmasını kolaylaştırarak patojenlerin dokulara girişini kolaylaştırmaktadır. Damarlarda vazodilatasyon oluşur ki, bu durum hipotansiyonu tetiklemektedir. Hipotansiyon sonucu kapiller arterlerde sızıntılar oluşmakta ve ekstrasvasküler pıhtı oluşumlarına yol açmaktadır. Organlarda yeteri kadar kan akışı sağlanamaması, yani hipoperfüzyon, dokularda nekrozlara ve organların işlevini yerine getirememesiyle sonuçlanır. Ayrıca oluşan mikrotrombuslar dissemine intravasküler koagülopati (DIC) durumunu oluşturur ki, bu durum tedavi edilemezse ölüm meydana gelmektedir (Angus ve Poll, 2013; Singer vd., 2016) (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Sepsisin oluşum süreci

2.2.1. Köpek parvovirüs enfeksiyonunda sepsisin tanı prensipleri

Parvovirüs enfeksiyonunda hastaların iyileştirilmesi ve ölüm oranının azalması adına sepsisin erken teşhisinin yapılması tedavide altın standarttır. Ancak bu değerlere ek olarak ciddi sepsis geçiren bireylerde “sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda da (SIRS)” geçerli olan yeni bir kriter belirlenmiştir. Bu kriterler; vücut sıcaklığının referans aralığının üzerine çıkması veya altına düşmesi ($<37,8^{\circ}\text{C}$ veya $>39,4^{\circ}\text{C}$), solunum frekansının artması ($>30/\text{dk}$), Kalp atım sayısının artması ($>140/\text{dk}$) ve değişmiş mental durum: bilinç düzeyinde azalma veya genel halsizlik (depresyon) durumlarını içermekte ve SIRS için önemli kriterleri oluşturmaktadır. Bunun yanında, lökosit değerlerinin referans değerlerinin üstüne çıkması ($12.500/\mu\text{L}$) veya altına inmesi ($5.500/\mu\text{L}$) vücudun enfeksiyona verdiği tepkinin en önemli hematolojik bulgusudur. Köpek parvovirüs enfeksiyonunda sepsis tanısının konulabilmesi için öncelikli olarak bir enfeksiyonun varlığı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Ağır sepsis tanısı ise, SIRS kriterlerine en az üç farklı organ fonksiyonu kaybı veya bozukluğu

bulunması durumunda konulabilmektedir (Levy vd., 2003; Lacorfonde vd., 2003; Yılmaz ve Şentürk, 2007).

Ayrıca parvovirüs enfeksiyonundaki olası sepsis ihtimalinin teşhisinde, sadece hematolojik ve klinik belirtiler değil; aynı zamanda konak ve etken arasındaki immünolojik etkileşim sonucu gelişen inflamatuvar yanıtın biyokimyasal yansımaları da dikkate alınmalıdır. İnflamatuvar yanıt sürecinde, hastalığın sistemik inflamasyon şiddetinin takibi ve organ disfonksiyon riskini belirlemede biyobelirteçler önemli bir yer tutmaktadır (Vincent vd., 2013).

Hayvanlarda ve insanlarda sepsisin tanısı ve prognozunu belirleme açısından birçok biyobelirteç çalışmaları yürütülmektedir. Özellikle bu biyobelirteçler enfeksiyona karşı konak savunmasının değişik evrelerinde ve organ disfonksiyonunu etkileyen çeşitli mekanizmalarda aktif olduğu gözlemlenmiştir (Vincent vd., 2013). Fonksiyonel anlamda gruplandırıldığında akut evrede sepsisin biyobelirteci olarak, C-reaktif protein, serum amiloid A, pentraksin-3, sitokin; organlarda oluşan disfonksiyon belirlemede laktat, bilirubin ve kreatinin; koagülasyon mekanizmasında Antitrombin-III ve D-dimer gibi birçok biyobelirteçten söz etmek mümkündür (Sönmezer ve Tülek, 2015).

2.3. Köpek Parvovirüs Enfeksiyonunda Kullanılan Biyobelirteçler

Parvovirüs enfeksiyonu 8 haftadan küçük yavru köpeklerde perakut, akut veya subakut seyir gösteren miyokardiyal dejenerasyonlar ve hemorajik enteritis tablosu, ilerleyerek ölümlere neden olmaktadır. Bu hastalıkların erken teşhis, prognoz ve sağaltım protokolünü belirlemek için veteriner sahada çalışmalar yürütülmektedir (Ford vd., 2017). Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde fiziksel muayene bulgularının yanında, radyografik ölçütler, elektrokardiografi ve ekokardiyografiden de yararlanılmaktadır (Er ve Ok, 2015). Burgener vd., (2006) tarafından yapılan çalışmada, elektrokardiyografiyle değerlendirilen olgularda, ölüm sonrası infarktüsün saptanmasına ilişkin duyarlılık oldukça düşük bulunmuştur. Bu nedenle, miyokardiyal ya da sistemik doku hasarlarının değerlendirilmesinde kardiyak biyobelirteçlerin güvenilirliğini destekleyen çalışmalar giderek artmaktadır (Ok vd., 2010).

Parvovirüs enfeksiyonu hastanın fiziksel durumu, klinik parametreleri ve biyokimyasal ölçütlerinin yanı sıra; inflamatuvar biyobelirteçler olarak bilinen C-reaktif protein (CRP), Serum amiloid A (SAA), natriüretik peptitler, kreatin kinaz miyokardiyal bant (CK-MB) ve troponin (cTn) gibi birçok parametre kullanılarak değerlendirilmiştir (Ok vd., 2010; Er ve Ok, 2013).

2.3.1. Kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK), enerji gereksiniminin fazla olduğu dokuların sitoplazma ve mitokondrilerinde yer alan bir enzim olup, miyokardiyal form (M tipi) ve beyin formu (B tipi) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Bu iki form kendi arasında 3 adet izoenzim oluşturur. Kreatin kinaz izoenzimleri, hücre içi enerji metabolizmasında rol alan ve dokuya özgü dağılım gösteren enzim alt tipleridir. CK izoenzimlerinden CK-BB (beyin tipi) başlıca santral sinir sistemi ve düz kaslarda, CK-MM (kas tipi) ise iskelet kası başta olmak üzere az miktarda kardiyak kasta bulunurken, CK-MB (miyokardiyal tipi) yüksek özgüllükle kalp kası dokusunda lokalize olmaktadır (Takagi vd., 2001). CK-MB, bu nedenle kardiyomiyosit hasarının biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir. Özellikle köpek parvovirüs enfeksiyonunun sebep olduğu miyokardiyal hasarın tespitinde kullanılan CK-MB, serum konsantrasyonunda miyokard dejenerasyonu meydana gelmesiyle 4 saat içerisinde artışlar başlamakta, 12. saatte en pik seviyeye ulaşılıp enflamasyon ortadan kalktığı anda düşüşler gözlemlenmektedir. Gülersoy vd., (2020), parvovirüs enfeksiyonu geçiren köpeklerde CK-MB ve cTnI gibi kardiyak biyobelirteçlerin hastalık seyri ve sonuçlarının değerlendirilmesinde anlamlı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, CK-MB'nin gastrointestinal dokulardaki potansiyel spesifik aktivitesine yönelik doğrudan bir değerlendirme yapılmadığı da belirtilmiştir.

Sepsiste görülen mikrovasküler bozulma, doku hipoperfüzyonu ve inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle kardiyak disfonksiyon geliştirir (Zhou vd., 2025). Özellikle miyokardiyal hasar ile seyreden hastalıklarda CK-MB serum düzeylerinde anlamlı yükselme izlenmektedir (Otto, 2007). Bununla birlikte, CK izoenzimlerinin tanısal duyarlılığı, kardiyospesifik belirteçler olan troponin-I (cTn-I) ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu korelasyon, sepsis gibi sistemik durumlarda prognostik değer taşımaktadır (Alves vd., 2020; Baroni, 2020)

2.3.2. Troponin

Hem beşeri hem de veteriner hekimlikte en çok kullanılan kalp biyobelirteçlerinden olan troponin, düz kaslar dışında çizgili kaslarda da hücre içi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Kalp kasında yer alan miyositlerin yapısında bulunan aktin ve miyozini bağlamakla görevli, bir grup protein kompleksinden meydana gelmektedir. Troponinin (Tn), Ca^{+2} bağımlı iskelet kasının kasılmasını düzenleyen TnC, aktin miyozinlerin etkileşimini düzenleyen TnT ve tropomiyozin kompleksini yerinde tutmak için mikrofilamentlerde aktine bağlanarak etki gösteren TnI olmak üzere üç tipi bulunmaktadır (Gomes, 2002; Boswood 2009).

Bu üç tipten kalp miyositlerine en duyarlı olan TnI'dır (Gomes, 2002). TnI miyokard hasarının tespitinde ve kalpteki morfolojik değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir. Ek olarak hasarın gerçekleştiği andan itibaren tıpkı CK-MB gibi ilk 4-6 saat içerisinde serumda tespit edilebilmektedir. Miyokardiyal dejenerasyondan sonra 10 ile 15 saatte serum konsantrasyonunda pike ulaştığı gözlemlenmektedir. Ancak CK-MB'nin aksine bazal seviyeye inmesi uzun sürmektedir (Kocatürk vd., 2012). Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Ancak bazen negatif sonuçlar meydana gelse dahi test birkaç saat sonra tekrarlandığında kesin sonuçlar saptanmaktadır (Langhorn ve Willesen, 2015). Güneş vd., (2014)'nin yaptığı çalışmada miyokardiyal hasar meydana gelen dilate kardiyomiyopati, parvovirüs veya distemper hastalığı olan köpeklerde TnI kardiyak hasar belirlemede en iyi biyobelirteç olarak gösterilse de, Langhorn vd., (2014)'nin yaptığı çalışmada miyokardiyal hücre hasarının yanında sistemik hastalıklarda da TnI konsantrasyonunun arttığını ve buna bağlı olarak sistemik hasarların kötü prognozu ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceği de bildirilmiştir.

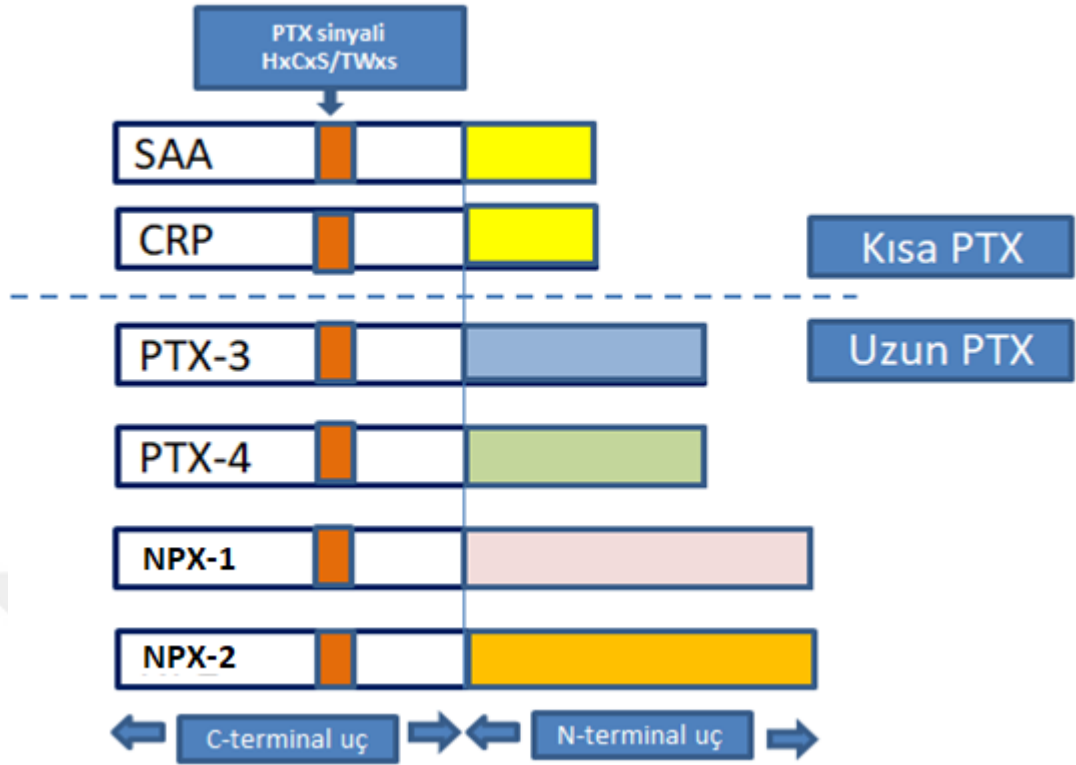
Sepsis olguları, inflamasyon, endotoksemi ve vazodilatasyona bağlı olarak koroner perfüzyon basıncının azalması, miyokardiyal oksijen talebinin karşılanamaması ve miyosit zar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda serum troponin düzeylerinde artış meydana gelebilir. Ancak bu artışlar, genellikle ileri derecede hücresel dejenerasyon olmaksızın, potansiyel olarak geri döndürülebilir şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle troponin düzeylerindeki geçici hafif yükselmeler, her zaman miyokard nekrozunun göstergesi olmayabilir (Altmann vd., 2010; De Lemos vd., 2010).

2.4.Pentraksinler

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda doku hasarı, travmalar, inflamasyonun seyri ve ilerlemesine bağlı inflamatuvar süreç hakkındaki etkiyi belirlemek için kullanılan akut faz proteinleri, organizmadaki yangısal yanıt ile ilişkili bir dizi protein konsantrasyonlarını ifade edilmektedir (Martinez vd., 2010). Bu proteinler genellikle karaciğer hepatositlerinden salınmakta ve inflamasyona yanıt olarak hasar gören doku ile zararlı moleküler artıkları fagositik hücreler aracılığıyla ortadan kaldırmaya katkı sağlamaktadır. (Garlanda vd., 2005; Martinez, 2010).

Pentraksinler, N-terminal ve C- terminal olmak üzere iki ana bağlantı bölgesine sahip glikoprotein yapısında akut faz proteinlerinin en değerli koludur (Garlanda vd. 2018). N-terminal bölümde genellikle pentraksinlerin patojen tanıma ve bağışıklık yanıtı için önemli olan bölgesinde ligandların bağlanmasını sağlayan spesifik yapılar bulunduğu için; opsonizasyon (diğer bir deyişle patojenin daha kolay tanınması) ve bağışıklık sistemi hücreleriyle etkileşime girme özelliğine sahiptir. C-terminal bölge ise pentraksinlerin düzgün bir şekilde bir araya gelerek pentamer yapıları oluşturmasını sağlamaktadır. Bu sayede bağışıklık sistemindeki sinyalleşme yollarını modüle etmede rol oynayarak ve proteinlerin stabilitesini artırarak işlevlerini desteklemektedir (Garlanda vd. 2018; Mantovani vd., 2003)

Hepatositlerde sentezlenen bu bileşenler, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid-P (SAP) olup, kısa Pentraksin grubunda sınıflandırılmaktadır. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interleokin 1-beta (IL-1 β) gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak yalnızca hepatositlerde değil; aynı zamanda dendritik hücreler, endotelial hücreler, makrofajlar, mononükleer hücreler ve fibroblastlarda da bazı pentraksinler sentezlenmektedir. Bu gruba dahil olan Neuronal Pentraksin-1, Neuronal Pentraksin-2, Pentraksin-3 (PTX-3) ve Pentraksin-4 ise uzun pentraksinler sınıfında yer almaktadır (Güneş vd., 2017; Öztelcan, 2010; Alp ve Doğru, 2015) (Şekil 2.4).



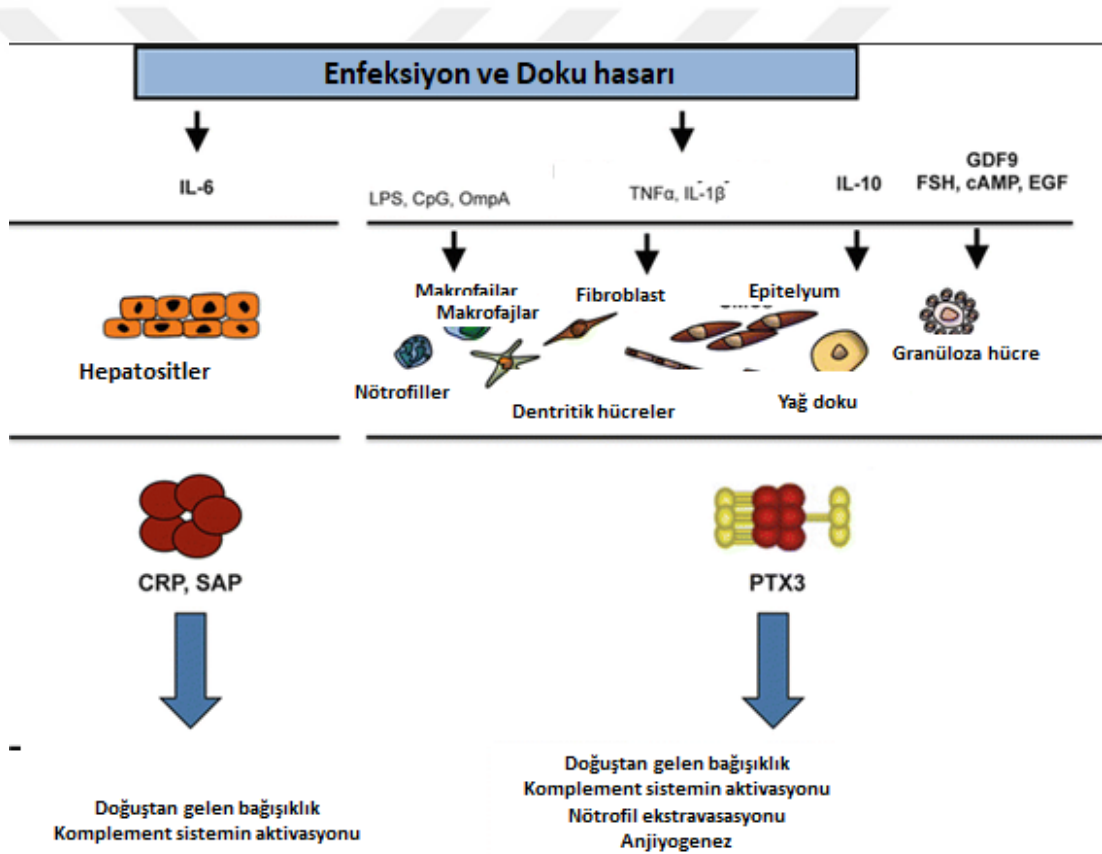
Şekil 2.4. Pentraksinlerin N-terminal ve C-terminal bölümü görüntüsü

Hem uzun pentraksinler hem de kısa pentraksinler enfeksiyon gibi durumlarda, bağışıklık sisteminin çeşitli hücre ve moleküler reaksiyonları tetiklemektedirler. Bu süreçte pentraksin ailesine ait akut faz proteinlerinin üretimi, vücudun savunma mekanizmaları arasında kritik bir rol oynar. Her iki pentraksin grubu, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alsa da, sentezlendikleri hücreler ve uyarıcıları açısından önemli farklılıklar taşımaktadır (Jallion vd.,2007; Martinez, 2010).

Kısa pentraksinler olan CRP ve SAP, başta interlekin-6 (IL-6) olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle karaciğerdeki hepatositler tarafından üretilir ve sistemik dolaşıma salınır. Bu proteinler enfeksiyon ve inflamasyonun erken evrelerinde görev yaparak patojen tanıma, kompleman sisteminin aktivasyonu ve fagositik hücrelerin fonksiyonlarının desteklenmesi gibi işlevler üstlenir. Bununla birlikte CRP ve SAP genellikle non-spesifik sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kabul edilir (Garlanda vd., 2005).

PTX3, karaciğer dışındaki birçok hücre türü tarafından lokal olarak üretilmektedir ve üretimi, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS), CpG, DNA motifleri,

mikrobiyal proteinler ve proinflamatuar sitokinler (örneğin $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) tarafından tetiklenir. PTX3 sentezleyen hücreler arasında makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, fibroblastlar, epitel hücreleri ve yağ dokusu hücreleri bulunur (Garlanda vd., 2018). Ayrıca PTX3 üretimi antiinflamatuar sitokinler ve hormon benzeri moleküllerle de düzenlenebilir. Kompleman sisteminin alternatif yolunun kontrolü, nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçü ve anjiyogenez gibi süreçlerde aktif rol oynar. Bu yönleriyle PTX3, sistemik inflamasyon belirteçlerine kıyasla enfeksiyona özgü ve lokalize yanıtların daha spesifik bir göstergesidir. Sepsis, viral enfeksiyonlar, doku hasarı ve tümör gibi durumlarda PTX3 seviyelerindeki artış, bu molekülün hem immün düzenleyici hem de fizyolojik süreçlerdeki önemini ortaya koymaktadır (Bottazzi vd., 2010; Martinez, 2010) (Şekil 2.5)



Şekil 2.5. CRP ve PTX-3 doku hasarı şematik gösterimi

2.4.1. C-Reaktif protein

C-reaktif protein (CRP), kısa pentraksin ailesine mensup, akut faz yanıtında görev alan ve başlıca karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Yapısal olarak pentamerik formda bulunan CRP, bağışıklık sisteminin ilk savunma kaskadını oluşturan doğal bağışıklıkta önemli işlevlere sahiptir. Sentezi başlıca interlökin-6 (IL-6) ile uyarılırken, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinler de üretimini artıran diğer önemli mediatörler arasında yer almaktadır (McClure vd., 2013).

CRP'nin üretimi, IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hızla artar. İnflamatuvar bir uyarandan sonraki 4–6 saat içinde serum düzeyleri yükselmeye başlar ve 24–48 saat içinde pik seviyelere ulaşır (Eckersall ve Bell, 2010). Sağlıklı köpeklerde serum CRP düzeyleri genellikle 10 mg/L'nin altındadır, ancak bazı sağlıklı bireylerde bu değer 25 mg/L'ye kadar çıkabilir (Ceron vd., 2025).

CRP düzeylerindeki artış, çeşitli hastalık durumlarında gözlemlenmiştir. Köpeklerde sepsis, immün aracılı hemolitik anemi (IMHA), pankreatit, piyometra ve parvovirüs enteriti gibi hastalıklarda CRP değerleri 43 ila 290 mg/L arasında değişebilir. İnflamatuvar uyarının ortadan kalkmasıyla birlikte CRP üretimi hızla azalır ve serum düzeyleri düşmeye başlar. Bu yönüyle CRP, hem inflamasyonun varlığını hem de tedaviye yanıtı izlemek açısından güvenilir bir biyobelirteçtir (Kocatürk vd., 2013; McClure vd., 2013; Malin ve Witkowska, 2022) Canon vd., (2021) yaptığı çalışmada, *Bordetella bronchiseptica* enfeksiyonlu köpeklerdeki CRP düzeylerinin, akut bakteriyel pnömoni tanısı konulan köpeklere kıyasla CRP seviyelerine göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak, CRP düzeylerinin yüksek olması, altta yatan hastalığın spesifik etiolojisini belirlemek için yeterli değildir.

Sepsis patogenezinde de değerli bir rol oynayan C-reaktif protein, klasik yolun aktivasyonu ile patojenleri tanımaktadır. Yapısında bulunan fosfolipid, kalsiyum aracılı bağlanma kompleksi oluşturur ki bu kompleks C1q bileşeni ile etkileşime girmektedir. Ayrıca patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılma mekanizmasını hızlandırırken; oluşan aşırı kompleman aktivasyon, kapiller damarlarda meydana gelen sızıntılara ve doku hasarına yol açabilir (Agrawal vd.,2001). Bu durumda adezyon moleküllerinin ekspirasyonunu arttırarak, inflamatuvar hücrelerin damar

çeperine penetrasyonuna sebep olur ve endotelial disfonksiyon mekanizmasını tetikleyerek vasküler hasarlanma, buna bağılı oluşan organ hipoperfüzyonuna da sebebiyet vermektedir. İnflamasyon sürecinde CRP, makrofajları aktiveştirip öncül inflamatuvar sitokinlerin salınmasını teşvik ederek, sepsis döneminde inflamasyonu daha da şiddetlendirebileceği gibi; bazen de apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Dolayısıyla inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine de katkıda bulunmaktadır (Marnel vd., 2005).

2.4.2. Pentraksin-3

PTX-3, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hızlı yanıt mekanizmalarından biri olarak görev yapan ve inflamasyon sırasında sentezlenen, uzun yapılı bir glikoproteindir (Garlanda vd., 2018). Bu molekül, enfeksiyon, travma, doku hasarı veya tümör oluşumu gibi çeşitli patolojik durumlarda artış göstermekte ve organizmanın savunma sistemini düzenlemeye katkı sağlamaktadır. Kısa pentraksin grubuna dahil olan CRP gibi akut faz reaktanlarından farklı olarak PTX-3, karaciğer yerine doğrudan hasarlı veya enfekte dokularda üretilir. Bu üretim, başta makrofajlar, dendritik hücreler, endotel hücreleri ve nötrofiller gibi bağışıklık sistemine ait hücreler aracılığıyla gerçekteşir. PTX-3'ün üretimi, enfeksiyöz ajanlara veya sitokinlere maruz kalınmasıyla tetiklenir. Vücuttaki birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynayan bu molekül özellikle kompleman sisteminin aktivasyonu, apoptozun yönetimi, fagositozun kolaylaştırılması ve doku yenilenmesi gibi işlevleriyle dikkat çeker. Ayrıca, patojenleri doğrudan tanıma kapasitesine sahip olması ve bazı mikroorganizmalarla bağ kurarak bunların bağışıklık sistemi tarafından elimine edilmesini kolaylaştırması, PTX-3'ün immün sistemdeki özğün yerini ortaya koymaktadır. (Doni vd., 2012; Garlanda vd., 2018).

Çeşitli enfeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar durumlarda, kardiyovasküler, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi patolojilerde PTX-3 bir biyobelirteç olarak araştırılmıştır. Vasküler hasar ve endotelial disfonksiyonda da aktif rol oynayan PTX-3, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda prognostik belirteç olarak halen kullanılmaktadır (Ristagno vd., 2019).

Özellikle sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda (SIRS) PTX-3 düzeylerinin yükselmesi, hastalık şiddeti ve prognozun belirlenmesinde önemlidir

(Mantovani vd., 2008; Liu vd., 2014). Ayrıca bağırsak mukozasında epitelyal bariyer bütünlüğünün bozulması ve mikrobiyal disbiyozis ile karakterize inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da, PTX-3'ün etkinliği araştırılmıştır. PTX-3'ün, inflamasyon bölgesinde nötrofiller ve makrofajlar gibi immun hücreleri salarak hızla lokal bağışıklık yanıtını güçlendirdiği de tespit edilmiştir PTX-3'ün, doğrudan patojenlere bağlanarak opsonizasyonu arttırdığı, böylece fagositik hücrelerin mikroorganizmaları tanımasını ve elimine etmesini kolaylaştırdığı görülmüştür (Kalyon vd., 2020)

İnflamatuvar uyarılardan itibaren PTX-3, 1 ile 2 saat içerisinde hızla yükselme eğilimi göstermektedir. İnflamasyonun erken evresindeki bu artış, PTX3'ün lokal doku hücrelerinden hızlı salgılanmasına bağlıdır (Garlanda vd., 2018; Doni vd., 2019). En yüksek PTX-3 konsantrasyonu genellikle inflamasyonun başlangıcından sonraki 6 ile 8 saat arasında gözlemlenir (Liu vd., 2014). İnflamatuvar uyarının şiddetine ve süresine bağlı olarak yüksek kalabilir. Ancak, etkili tedavi ve inflamasyonun kontrol altına alınması durumunda, PTX-3 konsantrasyonu genellikle 24-48 saat içerisinde düşüş göstermeye başlamaktadır (Jaillon vd., 2007).

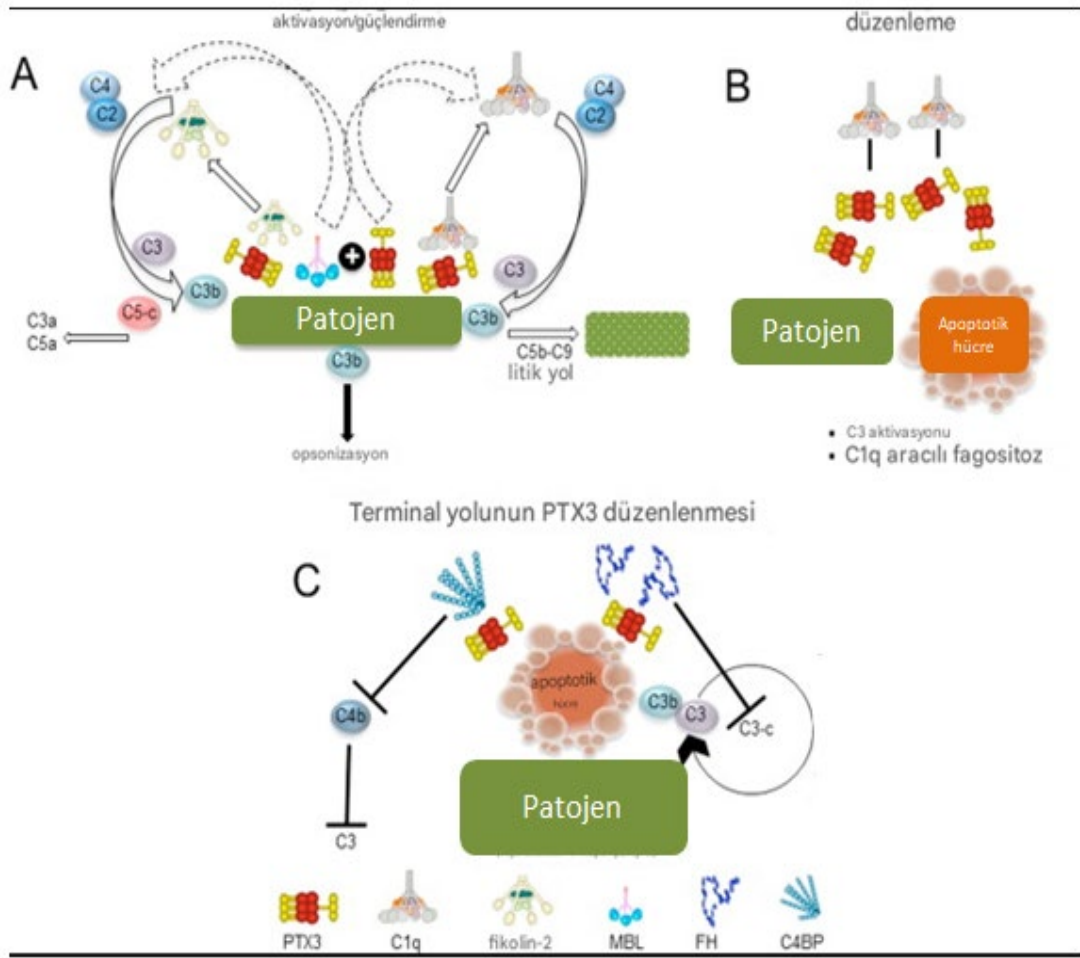
Uzun süre yüksek seyreden PTX-3 düzeyleri, devam eden inflamasyonun, doku hasarının ve kötü prognozun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Mantovani vd., 2008). PTX-3'nin nispeten kısa yarı ömrü; sepsis ve diğer akut inflamatuvar hastalıklarda, erken tanı ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için önemlidir. Tedaviye yanıtın izlenmesinde de PTX-3 düzeylerinin takibi klinik olarak faydalıdır (Ristagno vd., 2019).

2.1.1.1 Pentraksin-3'ün patojenlere yanıt mekanizması

PTX-3 sentezi, özellikle proinflamatuvar sinyal yollarının aktif hale geldiği durumlarda artış göstermektedir. IL-1 β , TNF- α ve lipopolisakkarit (LPS) gibi inflamatuvar uyarıcılar, bu hücrelerde PTX-3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde indüklemektedir. Ancak bu yanıt tek yönlü değildir. İnflamasyonun ilerleyen fazlarında veya immün regülasyonun baskın hale geldiği durumlarda, PTX-3 üretiminin inhibe edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10, dentritik hücreler üzerindeki etkisiyle PTX-3 gen ekspresyonunu yeniden düzenlemektedir. Bu süreçte dokuların yenilenmesi ile immün tolerans arasında bir denge oluşturmaktadır (Norata vd., 2010; Garlanda vd., 2018).

Özellikle IL-10' un etkisi altında farklılaşan dendritik hücreleri, PTX-3'ü ekstrasellüler matrikste biriktirir. Matrikste birimi doku yenilenmesi süreçlerinde yapısal bir rol üstlenerek doğuştan gelen bağışıklık sisteminin yeniden programlanmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Yalnızca patojen tanıma ve inflamasyon modülasyonu ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda doku onarımı ve yeniden şekillenmeye aracılık eden bir fonksiyonunun da bulunduğunu göstermektedir (Garlanda vd., 2018).

PTX3, ilk adlandırılmasından itibaren ve sonraki çalışmalarda, kompleman sistemi ile etkileşimi çok boyutlu olduğu ortaya konmuştur (Nauta vd., 2003). Klasik, lektin ve alternatif yol olmak üzere üç kompleman aktivasyon yolu ile düzenleyici bir rol üstlenmektedir (Deban vd., 2008; Ma ve Garred., 2018) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. PTX-3'ün kompleman sistemin düzenlenmesindeki rolü

Klasik yolda PTX-3, C1q ve diğer kompleman proteinleriyle kalsiyuma ihtiyaç duymadan bağlanabilir; bu yönüyle CRP'den farklılık gösterir (Deban vd., 2008). C1q ile doğrudan bağlanarak PTX-3-C1q kompleksi oluşturur. PTX3-C1q kompleksi, apoptoz yapan hücreler veya patojen yüzeylerinde kompleman aktivasyonunu kolaylaştırabilirken, çözünür ortamda C1q'yi nötralize ederek aktivasyonu baskılayabilmektedir. Benzer şekilde PTX-3, lektin yolunun başlangıç molekülleri olan MBL (mannan bağlayıcı lektin) ve fikolinlerle de etkileşime girerek bu yolu da kontekst bağımlı olarak modüle etmektedir (Ma ve Garred, 2018)

Alternatif yolda ise PTX-3'ün en belirgin etkileşimi, kompleman sistemi düzenleyici proteinlerinden Faktör H (FH) ile olan etkileşimidir. PTX-3, hem apoptotik hücre yüzeylerinde hem de mikrobiyal yapılarda Faktör H üzerinden C3b'yi inaktive eden mekanizmaları yürütmektedir. Alternatif yolun amplifikasyon döngüsü üzerinde baskılayıcı bir kontrol oluşturmaktadır. PTX3-FH etkileşimi, özellikle inflamasyon

bölgelerinde alternatif yol aktivasyonunun sınırlandırılmasında koruyucu mekanizma olarak tanımlanmaktadır (Deban vd., 2008).

PTX-3'ün kompleman sistemiyle olan bu çok yönlü ilişkisi, yalnızca patojenlere karşı bağışıklık yanıtının düzenlenmesiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda hücreye yönelik olası zararların önlenmesi ve immün toleransın sağlanması açısından da önem arz etmektedir. Bu bağlamda PTX-3 homeostazın korunmasına katkı sağlayan önemli bir immünomodülatör olarak değerlendirilmektedir (Garlanda vd., 2018).

2.1.1.2 PTX-3'ün viral enfeksiyonlara karşı etki mekanizması

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alan model tanıma reseptörleri (PRP), mikroorganizmaların yapısal bileşenleri ve metabolik ürünleri gibi patojene özgü moleküler desenlerini algılama yeteneğine sahiptir. PRP'ler tarafından bu desenlerin tanınmasına ve konak hücrede hızlı gelişen bir immün yanıtın başlatılmasına yol açar. İnflamatuar sitokinler, kemokinler, ve antimikrobiyal peptitler gibi efektör moleküller üretilerek hem patojenin eliminasyonu sağlanmakta hem de adaptif bağışıklık yanıtının şekillenmesi için gerekli olan sinyal ortamı hazırlanmaktadır (Takeuchi ve Akira, 2010; Medzhitov, 2007).

PTX-3, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden biri olarak, viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasının şekillenmesinde de önemli rol üstlenmektedir. Özellikle interferonlar ve proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle enfekte doku ve bağışıklık hücrelerinde hızla sentezlenir. Virüslerle karşılaşıldığında PTX-3'ün düzeyleri belirgin şekilde artar ve çeşitli immünolojik mekanizmaları tetikleyerek antiviral yanıtın etkinliğini artırır (Garlanda vd., 2018).

Antiviral savunmada ilk olarak antijen sunum süreçlerini destekleyerek görev alır. Antijen sunan hücrelerinden biri olan dendritik hücrelerin, viral antijenleri majör histokompatibilite kompleksi (MHC sınıf I ve sınıf II molekülleri) aracılığıyla daha etkili bir şekilde sunmasını teşvik eder. Yardımcı T hücreleri (CD 4⁺ T lenfositleri) ve sitotoksik T hücreleri (CD8⁺ T lenfositler) başta olmak üzere, T hücre aracılı bağışıklık yanıtlarını güçlendirmektedir. Modüle edilen dendritik hücreler, inflammatuar mikrosinyallere karşı daha dengeli bir yanıt sağlar. Böylelikle immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesini engellemektedir (Garlanda vd., 2018).

Bununla birlikte PTX-3, doğrudan virüs partikülleri üzerinde de etkili olabilmektedir. Bazı viral glikoprotein yapılar, özellikle sialik asit içeren yüzey molekülleri, PTX-3 ile spesifik olarak etkileşime girebilir. Bu bağlanma, virüslerin opsonizasyonunu sağlayarak fagositik hücreler tarafından daha kolay tanınmasını ve yok edilmesini mümkün kılar (Reading vd., 2008). Aynı zamanda PTX-3, hemaglütinasyon inhibisyonu yoluyla, virüslerin konak hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunmasını engeller. Özellikle bu mekanizma influenza virüsü gibi sialik asit bağlayıcı virüslerde önemlidir (Inforzato vd., 2010).

PTX-3'ün antiviral savunmada önemli bir diğer katkısı ise kompleman sistemi üzerinden gerçekleşir. PTX-3'ün en dikkat çekici etkileşimlerinden biri, kompleman sisteminin tanıma molekülleri olan C1q (klasik yol), MBL (mannoz bağlayıcı lektin, lektin yolu), Fikolin-1 ve Faktör H (alternatif yol düzenleyicisi) ile doğrudan bağ kurmasıdır. Bu bağlanmalar, enfekte doku bölgesinde lokal kompleman aktivasyonunu artırarak patojenlerin opsonizasyonunu ve takiben fagositik hücreler tarafından tanınip yok edilmesini kolaylaştırır. Özellikle virüs partiküllerinin yüzeyinde opsonin olarak görev yapan bu kompleksler, bağışıklık sisteminin hedef seçiciliğini artırmaktadır. Bu sayede enfeksiyonun daha kontrollü şekilde elimine edilmesine katkı sağlamaktadır (Ma ve Garred, 2019).

PTX-3'ün bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine ek olarak; aynı zamanda inflamasyonun düzenlenmesinde de rol oynar. Viral enfeksiyonlara bağlı gelişen aşırı inflamatuvar yanıtlar sırasında PTX-3 düzeyleri de artış gösterir. Bu artış bağışıklık sisteminin kendi hücrelerine zarar vermesini engellemek amacıyla bir tür negatif geri bildirim mekanizması olarak devreye girer. PTX-3, kompleman sisteminin negatif düzenleyicilerinden biri olan Faktör H ile etkileşime girerek sistemin aşırı aktivasyonunu sınırlamakta ve doku hasarını önlemeye çalışmaktadır (Garlanda vd., 2018). Buna ek olarak, PTX-3'ün P-selektin gibi adezyon moleküllerine bağlanarak nötrofil migrasyonunu ve salınımını sınırlaması, viral enfeksiyonlar sırasında oluşabilecek aşırı inflamatuvar yanıtın önüne geçilmesinde kritik rol oynar. Viral patojenlere karşı immün sistem hızlı bir cevap üretirken, bu sürecin kontrolsüz ilerlemesi “sitokin fırtınası”, doku yıkımı ve organ disfonksiyonu gibi zararlı sonuçlara yol açabilir. PTX-3 bu noktada, inflamasyonun lokalizasyonunu sınırlayarak sistemik yayılımı baskılayıcı bir rol üstlenir. Ayrıca, PTX-3'ün aktif

olarak salındığı T lenfositler ve diğer hematopoetik hücreler üzerinden gönderdiği immünosupresif sinyaller, antiviral immün cevabın aşırı aktivasyonunu regüle eder. PTX-3 eksikliği bulunan farelerde yapılan deneysel çalışmada, hem sitomegalovirüs hem de belirli influenza suşlarına karşı duyarlılığın arttığı ve enfeksiyonun daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (Ma ve Garred, 2019). Bu durum, PTX-3'ün antiviral koruyucu etkisinin sadece inflamasyonu düzenlemekle sınırlı olmadığını, aynı zamanda doğrudan patojen baskılayıcı özellikler taşıdığını göstermektedir (Moalli vd., 2010).

2.5. Tezin Amacı

Köpek parvovirüs enfeksiyonunun klinik patolojisini aydınlatmak amacıyla biyobelirteç ve/veya biyokimyasal parametre (akut faz proteinler, oksidatif stres, hematoloji gibi) çalışmaları hastalık hakkında önemli bilgiler literatüre ve pratiğe kazandırılmıştır. Ancak yapılan bu parametre çalışmalarında, enfeksiyona maruz kalan hayvanlarda doğrudan hasarlı dokular tarafından üretilerek hastalıkların şiddetinin yansıtılması adına önemli bir biyobelirteci olarak değerlendirilen PTX-3 ile ilgili bir çalışmaya henüz rastlanılmamıştır.

Bu çalışma, özellikle parvovirüs enfeksiyonlarında PTX-3 düzeylerinin değişimini ortaya koymayı ve bu değişimlerin hastalık ve sepsis sürecindeki biyokimyasal, hematolojik, inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerle (CRP, cTn-I ve CKMB) olan ilişkisi belirlenecektir. Mevcut tanısal yaklaşımlar, bu durumun takibinde farklı organlara özgü birçok parametrenin değerlendirilmesini gerektirmektedir. PTX-3'ün bu parametrelerle olan korelasyonunun ortaya konmasıyla, tek bir biyobelirteç üzerinden değerlendirmeyi hedeflemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi

Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine başvuran her ırktan ve her iki cinsiyetten, 0 ile 6 aylık yaş grubu köpekler çalışmanın materyalini oluşturdu. Aksaray Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul tarafından 19.09.2022 tarih ve 43 sayılı karar ile etik kurul onayı çerçevesinde yürütülmüştür (Ek-1).

3.2. Anamnez ve Fiziksel Muayene

Köpeklerin çalışma gruplarına ayrılması için ilk kabulünde (0.gün), sahiplerine yönlendirilen soruları ve klinik bulguları içeren form hazırlandı. Bu formda, hastaların ırk, yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, barındıkları ortamlar, verilen diyetler gibi hasta ile ilgili bilgiler (Ek-2) alındı. Ayrıca aşı durumları, hastalarda gözlenen ilk belirtileri, tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavi uygulandı ise hangi ilaçların kullanıldığı ve ateş, solunum, nabız sayısı gibi vital değerleri (Ek-3) içeren form doldurularak kayıt altına alındı (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. Fiziksel muayene

3.3. Klinik Muayene ve Skorlama Değerleri

Çalışma grubu köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyet gibi demografik bulguları, ilk klinik belirtileri, abdominal ağrı, rektal sıcaklığı, solunum ve nabız sayıları gibi klinik bulgular 0 ile 2 aralığında skorelama değerleri Çizelge 3.1.'de belirlendi (Martin vd., (2002) revize edilmiştir).

Çizelge 3.1. Vital bulgular ve skorelama değerleri

Bulgular	Skorelama Değerleri
Rektal Sıcaklık (°C)	
37,5-39,2	0
≥39,5	1
≤37,5	2
Solunum Sayısı (sayı/dk)	
10-40	0
>40	1
<10	2
Nabız Sayısı (/dk)	
70-120	0
>120	1
<70	2
İlk Belirti	
Belirti yok	0
Kusma	1
İshal	2
İştahsızlık	3
Kusma ve İshal	4
İştah	
Normal	0
Çok az	1
Az	2
Yok	3
Dışkı	
Normal	0
Mukuslu	2
Kanlı	3
Abdominal Ağrı	
Var	1
Yok	0

3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada denek sayısı, etki büyüklüğü 0.25 ile alfa hata 0.12 ve %87 güçte 4 grup ve 5 tekrarlı örnekleme olacak şekilde G*Power paket programı (Versiyon 3.1.9.2) yardımı ile toplamda 28 olarak belirlendi.

3.4.1. Parvovirüs grubu

Klinik muayeneler sonucunda letarji, iştahsızlık, ateş, kusma, ishal, dehidrasyon, kollaps gibi parvovirüs ile uyumlu klinik belirtileri gösteren, herhangi bir tedavi uygulanmamış, hastalık belirtisi ortaya çıktıktan en geç 2 gün geçmiş olan ve parvovirüs antijen hızlı tanı kiti vasıtasıyla pozitifliği doğrulanmış köpekler çalışmaya dahil edildi. Ayrıca *Toxocara spp*, *Isospora spp*, *Giardia spp* gibi parazitler yönünden negatif ve *Clostridium difficile* hızlı tanı kiti (All test Canine *Clostridium difficile* Toksin A + Toksin B, Çin) vasıtasıyla negatif olduğu tespit edilen hayvanlar çalışma grubunu oluşturdu. Parvovirüs hızlı tanı kiti (Lilif Diagnostic Canine Parvovirüs Ag rapid test, ÇİN) vasıtasıyla pozitif olduğu saptanan, ancak belirtilen çalışma kriterlerine uymayan 12 adet köpek çalışmadan çıkartıldı. Çalışma kriterlerine uyan 14 adet köpek, parvovirüs grubunu (CPV) oluşturdu (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Parvovirüs grubuna ait yavru bir köpek

Parvovirüs grubu köpeklerin, çalışma protokolüne göre tedavisi gerçekleştirildi. Uygulanan tedaviye yanıt veren; (n=7) ve vermeyen; (n=7) olarak iki gruba ayrıldı.

Ayrıca parvovirüs grubu köpeklerin klinik bulguları (vücut sıcaklığı-hipertermi/hipotermi, solunum-taşipne ve kalp atım sayıları-taşikardi) ve hematolojik parametreleri (Hemotokrit-dehidrasyon, total lökosit –lökositoz/leukopeni ve trombosit-trombositopeni sayıları) değerlendirilerek sepsis gelişen (n=8) ve gelişmeyen (n=6) olarak ta sınıflandırıldı.

3.4.2. Gastroenterit grubu

Kusma, ishal ve halsizlik gibi klinik semptomlar gösteren, ancak dışkı örneklerinde *Toxocara spp*, *Isospora spp*, *Giardia spp* gibi parazitlere rastlanmayan, Parvovirüs ve *Clostridium difficile* antijen hızlı tanı kiti testi de negatif çıkan 7 köpek, Gastroenterit (GE) grubunu oluşturdu. Bu hastalarda enterit tablosu anamnez bulgularından yola çıkarak gıda kaynaklı olarak değerlendirildi. (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Gastroenterit grubuna ait yavru bir köpek

3.4.3. Kontrol grubu

Genel muayenelerinde ve laboratuvar tetkiklerde herhangi bir hastalık belirtisi saptanmayan, ayrıca alınan dışkı numunesinde parvovirus, *Clostridium difficile*, *Toxocara spp*, *Isospora spp*, *Giardia spp* yönünden negatif olduğu tespit edilen 7 adet köpek kontrol grubunu (K) oluşturdu (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kontrol grubuna ait yavru bir köpek

3.5. Çalışma Gruplarının Tedavi Protokolleri

Çalışma grupları belirlendikten sonra kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Gastroenterit grubunda yer alan köpeklerin alınan anamnez tedavileri ve yapılan muayene sonucu belirlenen semptomlara yönelik olarak tedavi uygulandı.

Parvovirüs grubu köpeklere ise, intravenöz kristaloid sıvı (%0.9 serum fizyolojik+%5 dekstroz, laktatlı ringer+%5 dekstroz, KCl-20 mEq/L IV), antibiyotik (ampisilin-sulbaktam 15 mg/kg x2 IV, metronidazol 25 mg/kg x2 IV) antiemetik (metoklopramid 2,5 mg/kg x 2 IV), antiasit (ranitidin 4mg/kg x 2 IV), amino asit solüsyonu (2-4ml/kg IV), B1, B6, B12 (1-5ml/kg x2 IV) ve C vitamini (25mg/kg x2 IV) içerecek şekilde kilograma göre hesaplanarak uygulandı (Kennedy ve Odunayo, 2017). Parvovirüs grubu köpeklerin tedavi öncesi (0.gün) ve tedavi sonrası (7.gün) durumları sırasıyla Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'da verilmiştir.



Şekil 3.5. Tedavi öncesi (0.gün) CPV grubu köpeğin görüntüsü



Şekil 3.6. Tedavi sonrası (7.gün) CPV grubu köpeğin görüntüsü

3.6. Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri

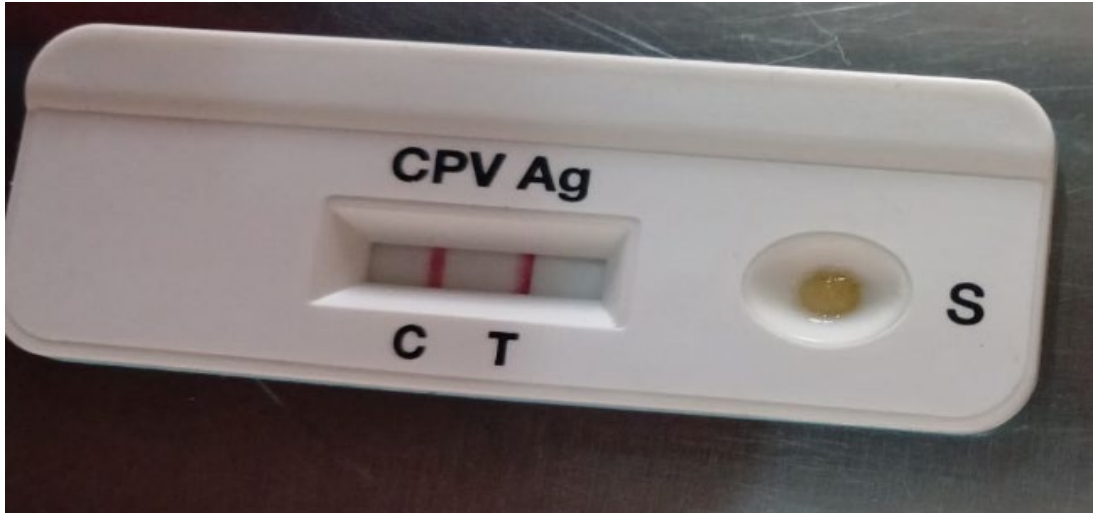
3.6.1. Dışkı örneklerinin analizi

Çalışma grubu oluşturulduktan sonra, tüm grup üyelerinden iki kez steril swap ekivyon çubuğu (Isolab, Almanya) vasıtasıyla rektuma girilip, dairesel hareketler uygulanarak yaklaşık 1-3 gram dışkı numunesi alındı. Bu dışkı numunelerinden birisi parazit tayini yapılması için diğeri ise parvovirüs taraması için kullanıldı.

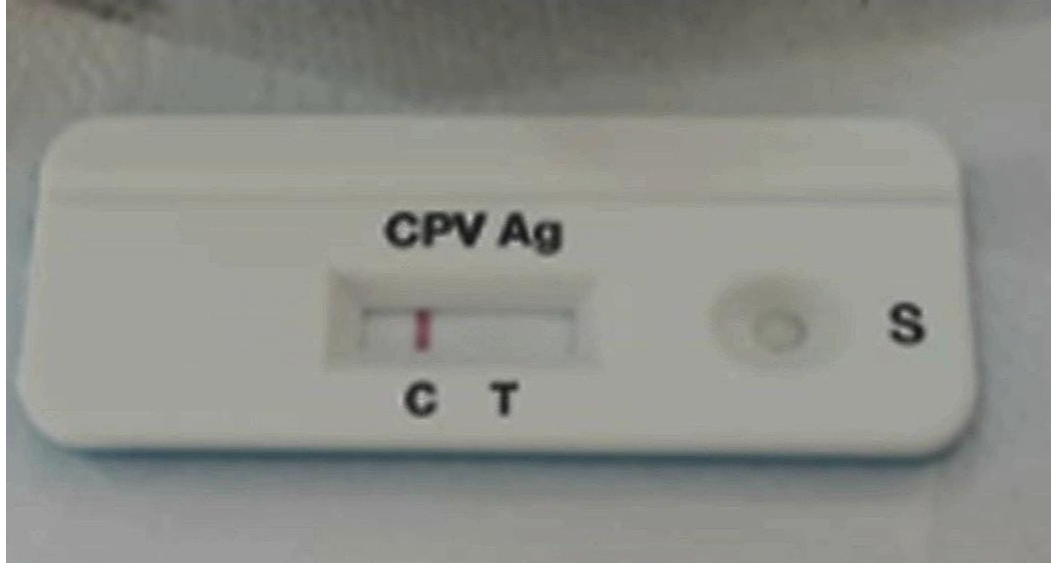
Alınan dışkı numunesi natif ve flotasyon yöntemleri kullanılarak mikroskop ile incelendi. Mikroskopik muayenede *Toxocara spp*, *Isospora spp*, *Giardia spp* gibi parazit varlığı saptanan hastalar hiçbir çalışma grubuna dahil edilmedi.

Diğeri swap örneği ishal şikayeti olan hastalardan parvovirüs antijen kiti vasıtasıyla virüs pozitifliğini saptamak üzere 1 gram dışkı numunesi test kitinin içerisinden çıkan solüsyona daldırıldı. Dairesel hareket uygulanarak dışkı partiküllerinin solüsyon içinde dağılması sağlandı. 2 dk bekletildikten sonra pipet vasıtasıyla test kitine 3 damla kabarcık kalmayacak şekilde damlatıldı. Ardından 10 dk beklendi.

Kontrol ve test şeridinin her ikisi de kırmızı çizgi gösteren parvovirüs pozitif (Şekil 3.7), sadece kontrol şeridinde kırmızı çizginin belirgin bulunması ise parvovirüs negatif olarak değerlendirildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.7. Parvovirüs pozitif olan hızlı tanı kiti



Şekil 3.8. Parvovirüs negatif olan hızlı tanı kiti

3.6.2. Kan örneklerinin alınması

Her gruptaki köpeklerden kan numunesi almak için vena saphalicanın bulunduğu ön kol traş edildi. Daha sonra hayvanın boyutuna göre 10 kilogramdan küçük köpeklere 24 Gauge intraket (Bıçakçılar, Türkiye), 10 kilogramdan büyük köpeklere ise 22 Gauge intraket seçildi. Kan alınacak kola garo uygulandı ve alkolle dezenfekte edildi. Dezenfeksiyon aşaması sağlandıktan sonra flebotomi yapıldı.

Kontrol ve Gastroenterit grubu köpeklerden sadece bir kez (0.gün), Parvovirüs grubu köpeklerden tedavi öncesi (0.gün) ve tedavi sonrası 1.gün, 3.gün ve 7.gün olmak üzere dört kez; hematolojik parametrelerin ölçülmesi amacıyla 4 ml EDTA'lı tüpe (Vacusera, Türkiye), biyokimyasal parametreler için ise 3-5ml Antikoagülsiz tüpe (Vacusera, Türkiye) kan örnekleri alındı.

3.6.3. Hematolojik parametrelerin analizleri

Alınan kan örnekleri hemogram cihazında (Mindray BC-2800Vet, Çin) okutulmadan önce hafifçe alt üst edildi. Daha sonra hazır olan kan numunesi okutularak elde edilen sonuçlar önceden oluşturulan veri tabanında kayıt altına alındı.

3.6.4. Biyokimyasal parametrelerin analizleri

Antikoagülsiz 9ml'lik tüplere (Vacusera, Türkiye) alınan kan örnekleri laboratuvarında 10 dk soğuk zincirde pıhtılaşması beklendikten sonra, tüpler eşit şekilde ayarlanarak karşılıklı gelecek şekilde santrifüj cihazına (Hasvet LC-04B,

Çin) yerleştirildi. Daha sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj işlemi gerçekleştirildikten sonra elde edilen serum örnekleri, biyokimyasal analizler yapılana kadar 1,5ml mikrotüplere (Isolab, Almanya) pipet vasıtasıyla alınan serum örnekleri, -80°C derecede analizler yapılıncaya kadar tüp standında muhafaza edildi.

Kan biyokimya parametrelerinde ALT, GGT, ALP, AST, LDH, Total trigliserit, kolesterol, BUN ve Kreatinin düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı. Bu parametrelerin ölçümü için her bir numune başına 40µl serum alınıp, otomatik kan biyokimya analizörü (Beckman Coulter AU5800, ABD) kullanılarak ölçüldü ve veri tabanına yüklendi.

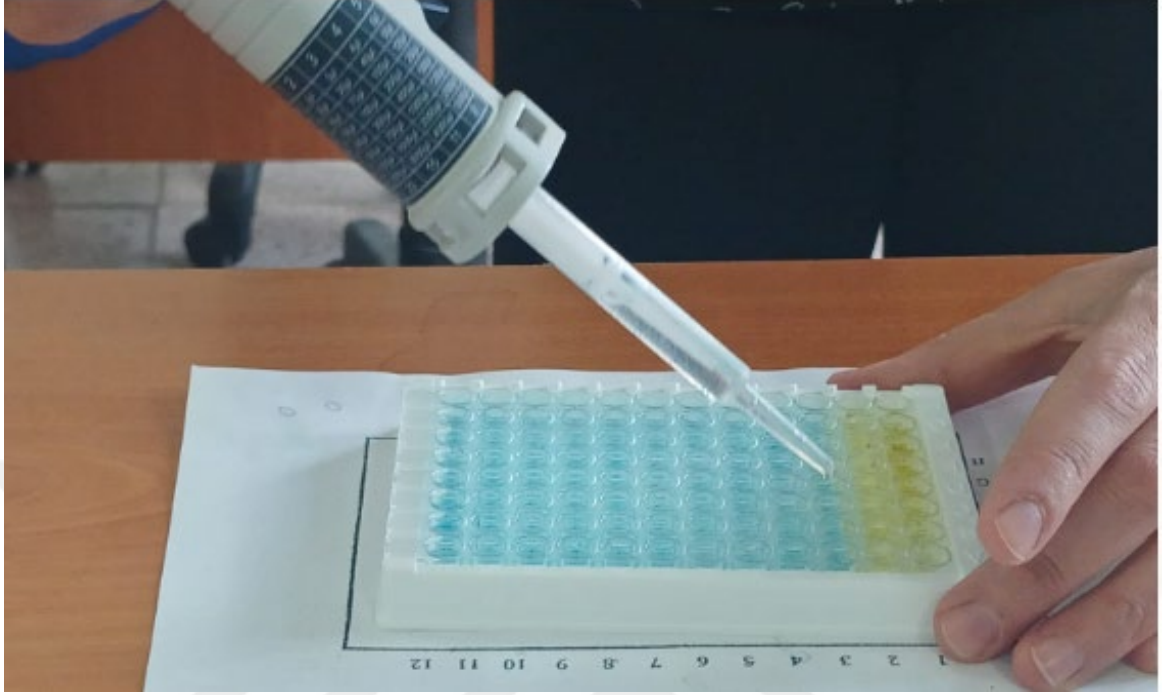
3.6.5. Biyobelirteçlerin ölçümü

Serum cTn-I, CRP, CK-MB ve PTX-3 konsantrasyonları, köpeklere spesifik ticari ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. Kullanılan kitler ve ölçüm karakteristikleri aşağıda verilmiştir.

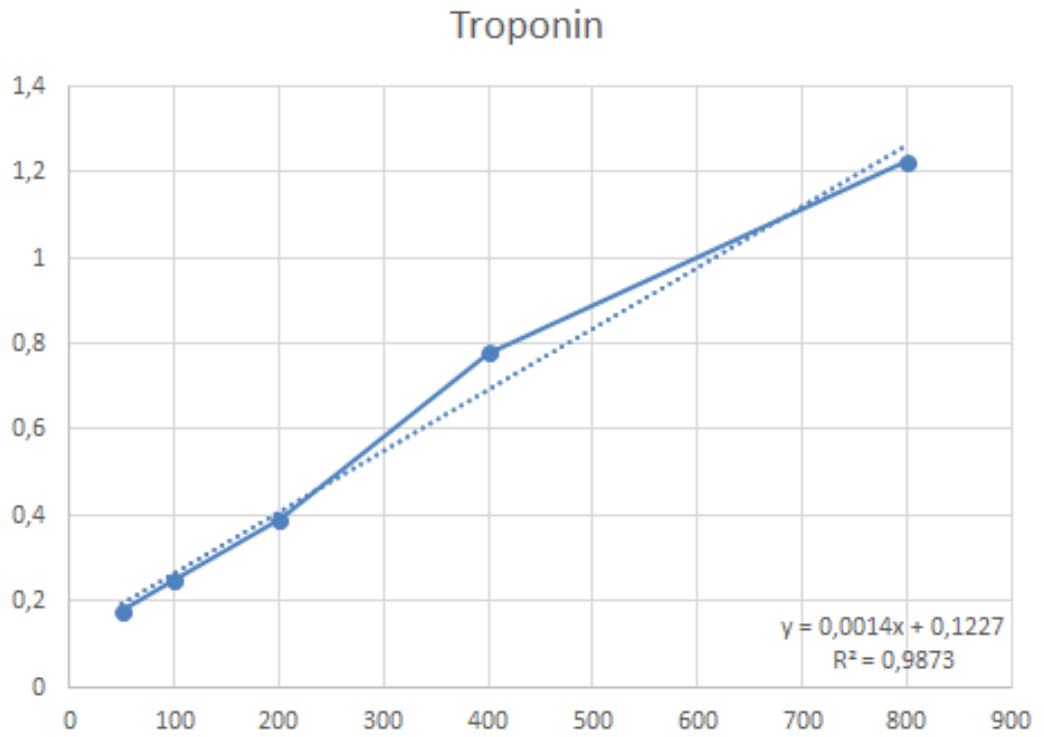
1. *cTn-I*: Canine Cardiac Troponin-I ELISA kitinde (BT LAB, Çin) belirtilen en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 5-1500ng/L ve test ölçüm sensivitesi 2,61ng/L ‘dir.
2. *CRP*: Canine C-Reaktif Protein ticari ELISA kitinde (BT LAB, Çin) belirtilen en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 0,05-30mg/L ve test ölçüm sensivitesi 0,028mg/L ‘dir.
3. *CK-MB*: Canine Kreatin Kinaz MB isoenzim 1 ELISA kitinde (BT LAB, Çin) belirtilen en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 0,05-30ng/mL ve test ölçüm sensivitesi 0,028ng/mL ‘dir.
4. *PTX-3*: Canine PTX-3 ELISA kitinde (Sunlong, Çin) belirtilen en düşük ve en yüksek ölçüm aralığı 30-2000pg/mL ve test ölçüm sensivitesi 6,2pg/mL’dir.

Her numune başına 40µl serum numunesi önceden kaplanmış ELISA plaklarına ilave edildi her bir kitle mevcut olan uygun konjugat, substrat ve kromojenler kullanılarak prospektüstalimatları doğrultusunda uygun ısı ve sürelerde inkübe edildi (Şekil 3.9). ELISA plakları spektrofotometrik olarak (Molecular Devices SpectraMax Plus 384, USA) 450nm’de okutularak optik dansite değerleri (OD) elde edildi. Daha sonra OD’lere karşılık gelen konsantrasyonları, standart eğri doğrusal regresyon

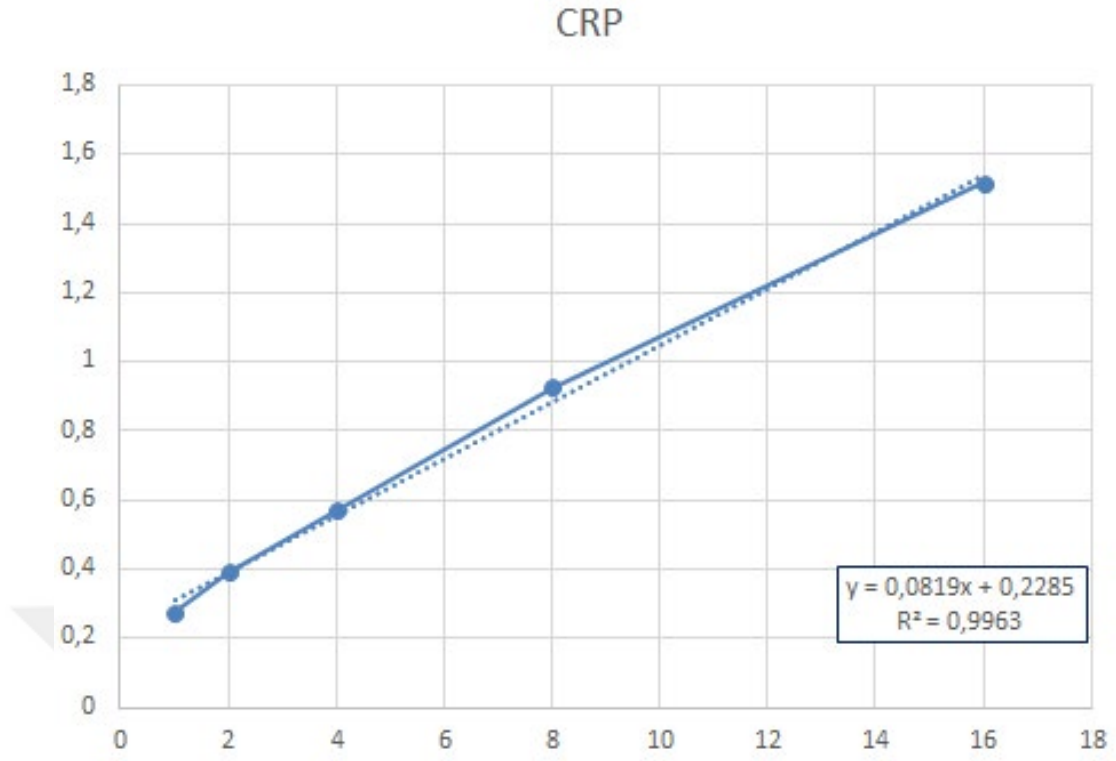
denklemine göre hesaplandı. Her bir ELISA kitinin konsantrasyonlarının belirtildiği standart curve ve formüller aşağıda Şekil 3.10, 3.11, 3.12 ve 3.13’de verilmiştir.



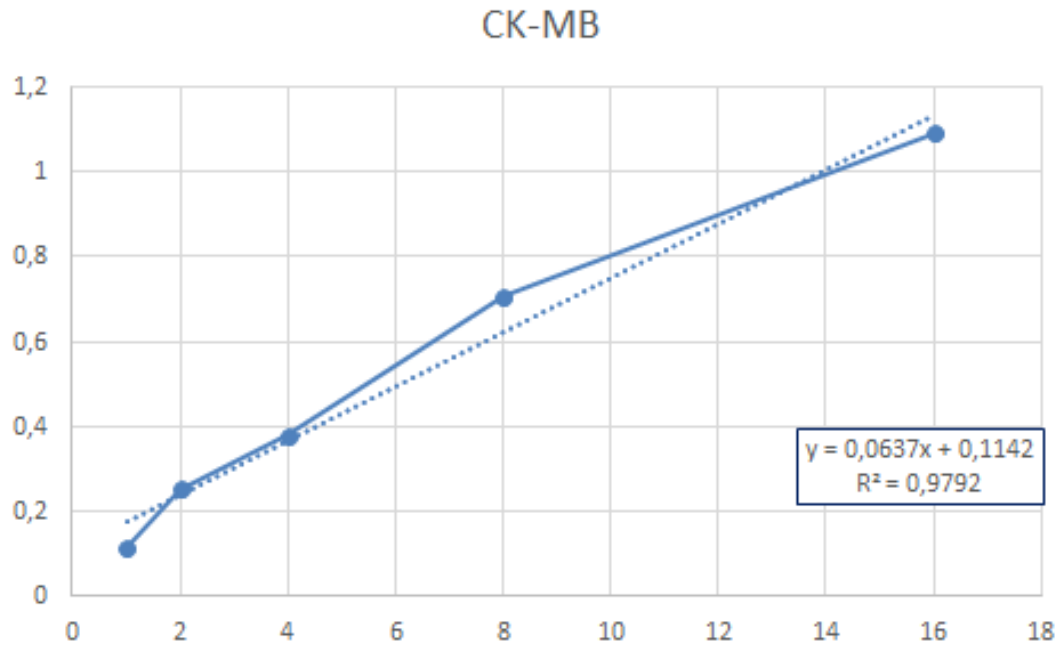
Şekil 3.9. ELISA testinin uygulanması



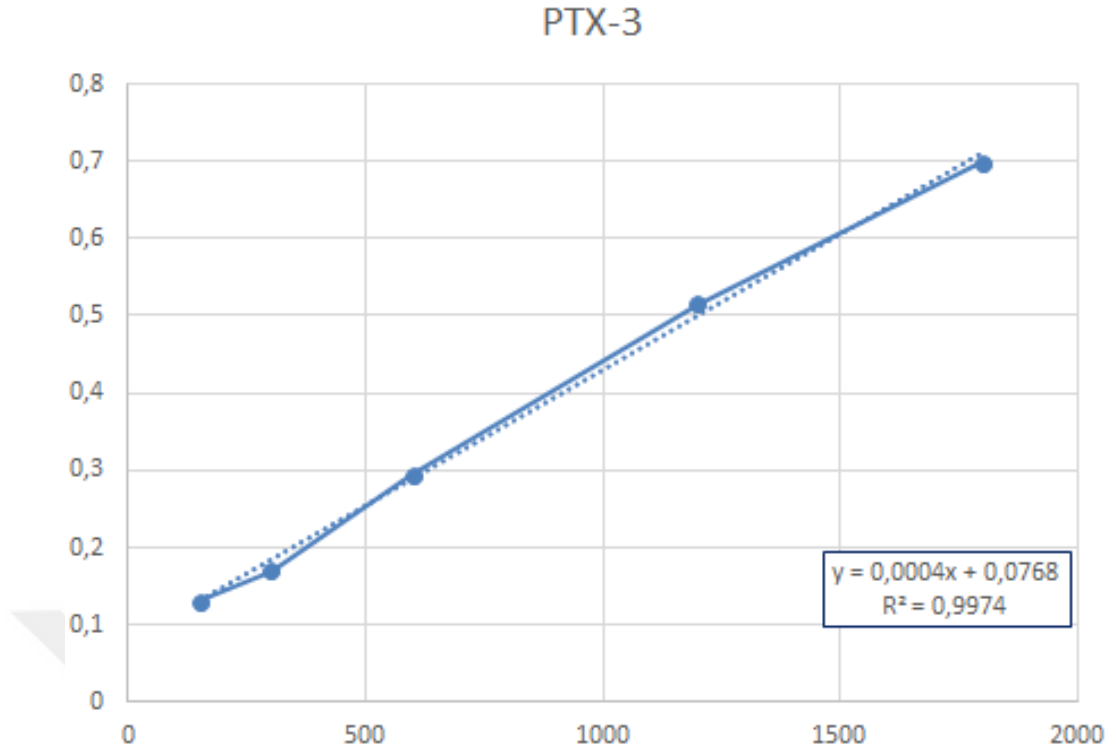
Şekil 3.10. cTn-I OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.



Şekil 3.11. CRP OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.



Şekil 3.12. CK-MB OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.



Şekil 3.13. PTX-3 OD konsantrasyonlarının standart curve ve formülü.

3.7. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen klinik ve laboratuvar veriler Microsoft Excel programında oluşturulan veri tabanına yüklendi ve istatistiksel analizleri GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) ve Statistix (Graz, Avusturya) programları kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Dolayısıyla veriler metinde ve tablolarda ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Veriler, normal dağılım gösterdiğinden-parametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen hayvanlar öncelikle CPV, GE ve K grubu olarak kategorize edildi. CPV grubu ayrıca sepsis gelişen ve gelişmeyen olarak ve tedavi sonrası iyileşen ve ölen olarak gruplandırıldı. CPV (örnekleme günleri), GE ve K grupları tüm parametreler (vital değerler, hematolojik, biyokimyasal, biyobelirteçler) açısından ANOVA, Bonferroni Post-hoc-testi kullanılarak karşılaştırıldı. CPV grubunun tedavi boyunca yapılan tekrarlamalı örneklerin (0, 3, 5 ve 7. gün) karşılaştırılmasında repeated measure ANOVA, Bonferroni Post-hoc-testi kullanıldı. CPV çalışma grubunun örnekleme günlerinde elde edilen tüm parametreleri ölen ve iyileşen ve sepsis ve sepsis olmayan açısından Independent t Test kullanılarak karşılaştırıldı. Biyobelirteçlerin günler ve gruplar arası ilişkisi Pearson correlation testi kullanılarak araştırıldı.

Hastalık, ölüm ve sepsisle ilişkili seçilmiş parametrelerin (WBC, RBC, HCT, PLT, cTn-I, CRP, CK-MB ve PTX-3) optimal eşik değerlerin belirlenmesinde ROC curve analizi, kullanıldı. Elde edilen eşik değerlerin tanısal performansını değerlendirmek için Area Under Curve (AUC) değerleri belirlendi. Bir testin ayırt edici gücünün göstergesi olan AUC değerinin 0,50 veya daha az olması başarısız, 0,6-0,7 olması yeterli, 0,7-0,8 olması iyi, 0,8-0,9 olması çok iyi ve 0,9-1,0 olması mükemmel olarak değerlendirildi (Simundic, 2009). Analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. .BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Aksaray Üniversitesi Hayvan Hastanesine Haziran 2023 ila Mayıs 2024 tarihleri arasında getirilen klinik bulgularda herhangi bir hastalık belirtisi saptanmayan, rektal sıcaklık, solunum ve nabız sayıları referans değerleri arasında olduğu tespit edilen 7 adet köpek sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubu köpeklerin 3'ü Aksaray malaklısı, 2'si Toy Poodle, 1'i Rotweiler, 1'i Terrier ırkına mensuptu. Yaş ortalamaları ise 3 ay 12 gün olduğu belirlendi. Bu köpeklerden sadece 3'ünün parvovirüs enfeksiyonuna karşı 1 doz aşı yapıldığı, diğerlerinin ise hiç aşılanmamış olduğu hasta sahiplerince bildirildi. (Çizelge 4.1).

Gastroenterit grubuna dahil edilen 7 köpeğin, 3'ü Aksaray Malaklısı, 2'si Melez ve 2'si Alman Kurdu ırkından ve yaş ortalamaları 2 ay 25 günlük olduğu belirlendi. Aşılama durumlarına bakıldığında, 5'inin parvovirüs'e karşı koruyucu tek doz aşılama yapıldığı sahiplerince bildirildi. Gastroenterit grubu köpeklerden 5'inin ishal şikayetiyle geldiği 2'sinin ise kusma semptomu olduğu gözlemlendi. Ayrıca bütün hastalarda abdominal ağrı mevcuttu (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.1. Kontrol (K) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları

K	İrk	Yaş(ay)	Cinsiyet	°C	Solunum sayısı	Nabız sayısı	Belirti	İştah	Dışkı	Abdominal ağrı
K1	Malaklı	2,5	Erkek	0	0	0	0	0	0	0
K2	Malaklı	2,5	Dişi	0	0	0	0	0	0	0
K3	Malaklı ¹	6	Erkek	0	0	0	0	0	0	0
K4	Rotweiler ²	3	Erkek	0	0	0	0	0	0	0
K5	Terriyer ²	4	Erkek	0	0	0	0	0	0	0
K6	Toy poodle ²	4	Dişi	0	0	0	0	0	0	0
K7	Toy poodle	2	Erkek	0	0	0	0	0	0	0

¹tek doz aşı, ²iki doz aşı

Çizelge 4.2. Gastroenterit (GE) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları

GE	İrk	Yaş(ay)	Cinsiyet	°C	Solunum sayısı	Nabız sayısı	Belirti	İştah	Dışkı	Abdominal ağrı
GE1	Alman kurdu	1,5	Dişi	0	1	0	3	1	0	1
GE2	Melez ¹	2,5	Erkek	0	0	0	3	1	0	1
GE3	Malaklı ¹	1,5	Erkek	0	0	0	3	1	0	1
GE4	Malaklı	2	Erkek	0	0	0	3	1	0	1
GE5	Malaklı ¹	4	Dişi	0	1	0	1	1	2	1
GE6	Melez ¹	6	Erkek	0	0	0	3	1	0	1
GE7	Alman kurdu ¹	2,5	Dişi	0	0	0	1	2	0	1

¹tek doz aşı, ²iki doz aşı

Hastanemize Haziran 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında hastalık şikayeti ile başvuran 0-6 aylık toplam 173 adet köpeğin toplam 26 adedinde parvovirüs tespit edildi. Toplam 26 köpeğin cinsiyet dağılımına baktığımızda 16'sı dişi 10'u erkek olduğu görülmüştür. Irk bakımından 10'unun Aksaray Malaklısı, 8'si melez, 2'si Alman Kurdu, 2'si Canecorsa, 1'i Doberman, 1'i Sibirya kurdu, 1'i Beagle ve 1'i Rottweiler ırkı olduğu belirlendi. Ayrıca ölenlerin yaş ortalaması 1 aylık yaşayanların ise 2 ay 21 günlük olduğu ve total yaş ortalamasının 1 ay 29 gün olduğu saptandı. Bu köpeklerin aşı durumlarına bakıldığında; 4'ünün aşı 22'sinin ise aşısız olduğu hasta sahiplerince belirtilmiştir.

Hastanemize başvurmadan önce başka bir klinikte tedavi uygulanan, hastalık belirtisi ortaya çıkmasından 2 gün geçmiş, *Toxocara spp*, *Isospora spp*, *Giardia spp* gibi parazitlerden biri veya bir kaçı bulunan 12 adet köpek çalışma kriterlerine uymadığı için parvovirüs grubuna dahil edilmedi (Çizelge 4.3). Çalışmaya kriterlere uyan 14 adet parvovirüs pozitif köpek dahil edildi ve bunların 7 adedi tedaviye rağmen maalesef yaşamını yitirdi. CPV grubundaki 14 hastanın sepsis kriterlerine göre değerlendirildiğinde 6 tanesinin sepsis olduğu ve bunların 4 tanesi ise ölmüştür.

Çizelge 4.3. Parvovirüs (CPV) grubu köpeklerin demografik ve klinik bulguları

CPV	İrk	Yaş(ay)	Cinsiyet	°C	Solunum Sayısı	Nabız Sayısı	Belirti	İştah	Dışkı	Abdominal Ağrı
CPV1	Melez	2	Dişi	0	1	0	4	3	3	1
CPV2	Canecorsa ¹	2	Erkek	1	1	0	1	3	1	1
CPV3	Melez	4	Dişi	1	1	1	3	3	3	1
CPV4	Malaklı ²	2	Erkek	0	0	0	2	3	3	0
CPV5	Melez ¹	6	Dişi	0	1	0	3	3	3	1
CPV6	Malaklı*	1	Dişi	0	0	0	1	2	2	0
CPV7	Alman Kurdu	2	Dişi	0	0	0	2	1	3	1
CPV8	Melez	1	Erkek	2	0	0	1	1	3	1
CPV9	Canecorsa ¹	6	Dişi	2	1	0	2	3	3	1
CPV10	Malaklı*	1	Dişi	0	0	0	1	3	3	1
CPV11	Melez	2.5	Erkek	1	1	0	1	2	3	1
CPV12	Beagle*	1	Dişi	2	1	0	1	3	3	1
CPV13	Sibirya Kurdu*	2,5	Dişi	2	0	2	1	3	3	1
CPV14	Melez	1,5	Dişi	0	0	0	1	3	3	1
CPV15	Malaklı*	1	Dişi	0	0	0	1	3	2	1
CPV16	Malaklı	1	Erkek	1	1	0	1	3	2	1
CPV17	Malaklı*	1	Dişi	2	1	0	1	3	2	1
CPV18	Malaklı*	1	Dişi	2	0	0	1	3	2	1
CPV19	Rotweiler	2	Erkek	1	1	1	1	3	3	1
CPV20	Malaklı*	1	Dişi	2	0	0	4	3	3	1
CPV21	Alman Kurdu*	1	Erkek	2	0	0	4	3	3	1
CPV22	Malaklı*	1	Erkek	0	1	0	4	3	1	1
CPV23	Melez	2	Erkek	1	1	0	4	0	1	1
CPV24	Doberman	2	Dişi	2	1	0	4	3	3	1
CPV25	Malaklı*	1	Erkek	2	1	0	4	3	3	1
CPV26	Melez*	3	Dişi	2	1	0	4	3	3	1

¹Tek doz aşı, ² çift doz aşı, *CPV grubundan dışlanan hayvanlar

CPV grubu köpeklerin ilk klinik belirtilerine bakıldığında 2 köpek iştahsızlık, 3'ü ishal, 13 'ü kusma ve 8'inin ise ishal ve kusmanın bir arada gözleendiği dikkat çekti. Muayene veya tedavi esnasında dışkı incelemesinde, klinik belirtilerin başlangıç aşamasında ishal sarı-grimsi bir renkte iken, şiddetli enterit tablosu gözlenen ve dehidre olan hayvanlarda ishalin hemorajik görünüm aldığı ve pis kokulu olduğu belirlendi (Şekil 4.1). Abdominal ağrı durumu 2'si hariç diğer 24 hastada mevcuttu.



Şekil 4.1. Parvovirüs grubu hastanın dışkı görüntüsü

Muayene bulgularında kapiller dolum zamanı ve mukoza rengi olarak <2 sn olan 2 hastanın hiperemik, 2-3sn arasında olan 3 hastanın normal ve 3sn'den yüksek olarak gözlenen 23 hasta ise şiddetli anemik olarak belirlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Parvovirüs grubu köpeğin kapillar dolum zamanı görüntüsü

4.2. Vital Bulgular

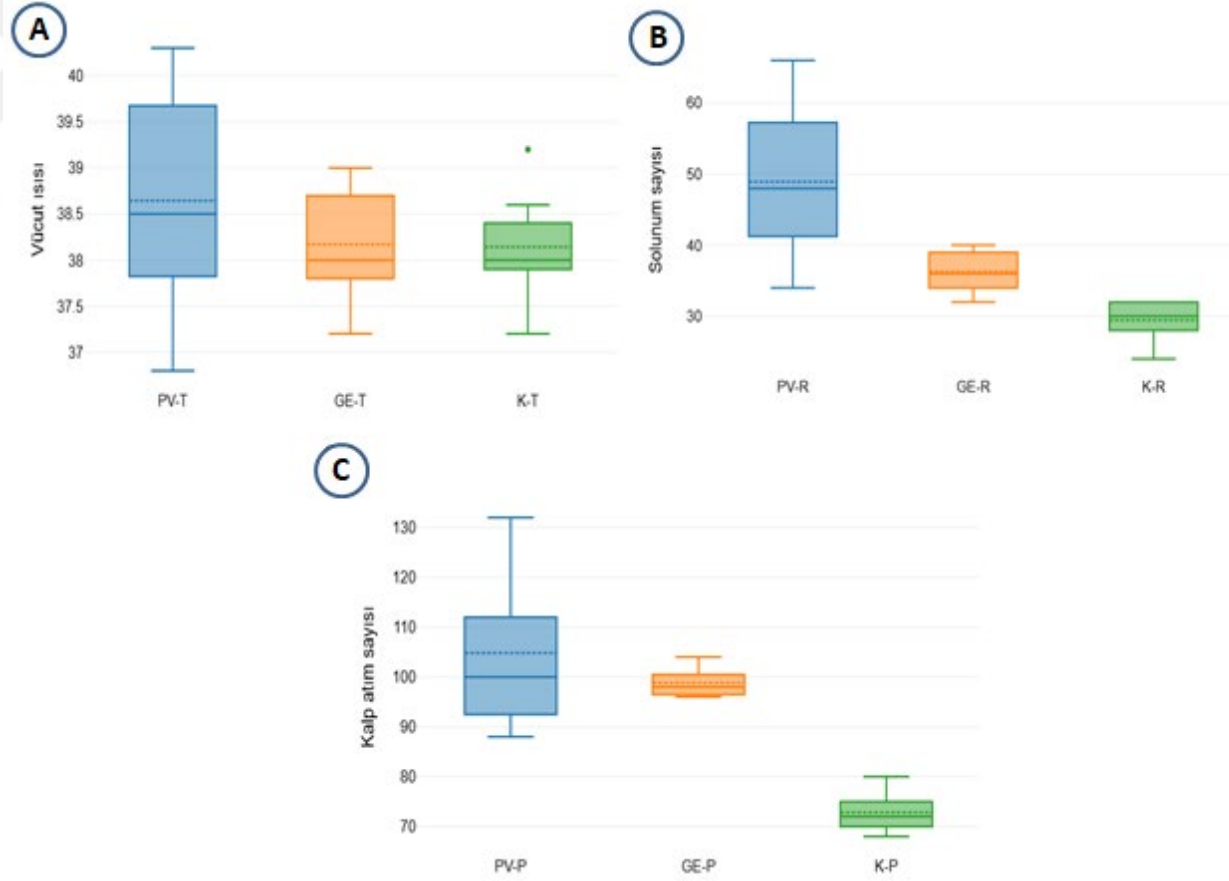
Parvovirüs (CPV), Gastroenterit (GE) ve Kontrol (K) grubunda vücut sıcaklığı, solunum ve nabız sayıları arasında karşılaştırma Çizelge 4.4.'de sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Vital bulguların gruplar arası karşılaştırılması

Vital Bulgular	Ortalama $\pm$ Standart Sapma		
	CPV (n=14)	GE (n=7)	K (n=7)
Vücut sıcaklığı	38,64 $\pm$ 1,15	38,17 $\pm$ 0,66	38,14 $\pm$ 0,63
Solunum sayısı	48,93 $\pm$ 9,64 ^{A*}	36,29 $\pm$ 3,15 ^{B*}	29,43 $\pm$ 3,21 ^{B*}
Nabız sayısı	104,84 $\pm$ 14,65 ^{A**}	98,86 $\pm$ 3,29 ^{A**}	72,86 $\pm$ 4,45 ^{B**}

Aynı satırdaki farklı harfler günler ve gruplar arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (*p< 0,05, **p< 0,001)

Vücut sıcaklığı açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak solunum sayısında CPV grubu hayvanların (48,93 $\pm$ 9,64/dk), GE (36,29 $\pm$ 3,15/dk) ve K (29,43 $\pm$ 3,21/dk) gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (p< 0,05). Nabız sayısında ise CPV (104,84 $\pm$ 14,65/dk) ve GE gruplarının (98,86 $\pm$ 3,29/dk), K grubuna (72,86 $\pm$ 4,45/dk) göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001) (Şekil 4.3).



(A: Vücut ısı, B: Solunum sayısı, C: Kalp atım sayısı, CPV: parvovirüs grubu, GE: Gastroenterit grubu, K: Kontrol grubu)

Şekil 4.3. Vital bulguların gruplar arası değerlendirilmesi

Parvovirüs grubunda iyileşen ve ölen hayvanların vücut sıcaklığı, solunum ve nabız sayısı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Vital bulguların CPV grubunda ölen (n=7) ve iyileşen (n=7) hastalarda dağılımı

Vital Bulgular	Sonuç	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
Vücut Sıcaklığı	İyileşen	38,56 $\pm$ 0,96
	Ölen	38,73 $\pm$ 1,4
Solunum Sayısı	İyileşen	50,29 $\pm$ 10,5
	Ölen	47,57 $\pm$ 9,31
Nabız Sayısı	İyileşen	104,29 $\pm$ 14,49
	Ölen	105,43 $\pm$ 15,95

Benzer olarak sepsis gelişen ve gelişmeyen hayvanlar arasında da vital değerler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Vital bulguların CPV grubunda sepsis olan (n=6) ve olmayan (n=8) hastalardaki değişimi

Vital Bulgular	Sepsis Durumu	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
Vücut sıcaklığı	Yok	38,55 $\pm$ 0,97
	Var	38,77 $\pm$ 1,45
Solunum Sayısı	Yok	47,25 $\pm$ 8,29
	Var	51,17 $\pm$ 11,6
Nabız Sayısı	Yok	102 $\pm$ 10,53
	Var	108,67 $\pm$ 19,29

4.3. Laboratuvar Analiz Sonuçları

4.3.1. Hematolojik analiz sonuçları

Tüm grupların kendi arasında ve CPV grubu tedavi günleri arası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.7’ de sunulmuştur. Tedavi süresince WBC, NEU, LYM, RBC, HCT, HGB parametrelerinde kademeli artışlar dikkat çekmiştir.

Çizelge 4.7. Hematolojik parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

Hematolojik parametreler	Ortalama ± Standart Sapma					
	Parvovirüs grubu				Gastroenterit grubu (n=7)	Kontrol grubu (n=7)
	0.gün (n=14)	1.gün (n=13)	3.gün (n=10)	7.gün (n=7)		
WBC($10^9/L$)	10,25±6,27 ^a	11,34±7,08 ^a	11,71±6,85	19,73±4,07 ^{Ab}	10,51±2,38	9,87±1,73 ^B
NEU($10^9/L$)	6,93±4,98 ^a	8±5,69	7,05±5,73 ^a	14,26±4,46 ^{Ab}	6,47±0,97 ^B	7,15±0,95
LYM($10^9/L$)	1,76±0,43 ^a	2,2±1,16	1,71±0,33 ^a	3,52±1,65 ^{Aa}	1,89±0,63 ^B	2,45±0,54
MON($10^9/L$)	0,93±0,51	0,63±0,33 ^a	0,67±0,3 ^a	1,45±0,84 ^b	0,91±0,6	0,87±0,3
EOS(%)	2,65±1,65	2,42±1,45	1,43±0,88	1,97±1,06	2,05±0,89	1,19±0,78
RBC($10^9/L$)	4,74±1,63	5,27±1,85	5,5±1,14	5,14±0,91	6,18±0,63	6,51±0,67
HCT($10^9/L$)	28,59±10,74	31,71±11,44	34,01±7,26	32,09±7,36	33,77±4,11	37,84±5,69
HGB(g/dL)	9,62±3,41	11,02±4,11	11,57±2,31	10,76±2,39	11,14±1,26	12,73±0,48
PLT($10^9/L$)	251,9±154,71	433,46±378,51	431,3±256,47	559±243,92	368,29±104,72	332,57±72,28

(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, RBC: Kırmızı kan hücresi, HCT: Hematokrit, HGB: Hemogloblin, PLT: Platelet)

Aynı satırdaki farklı küçük harfler parvovirüs grubunun günler arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. ($p < 0,05$)

Aynı satırdaki farklı büyük harfler gruplar arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. ($p < 0,05$)

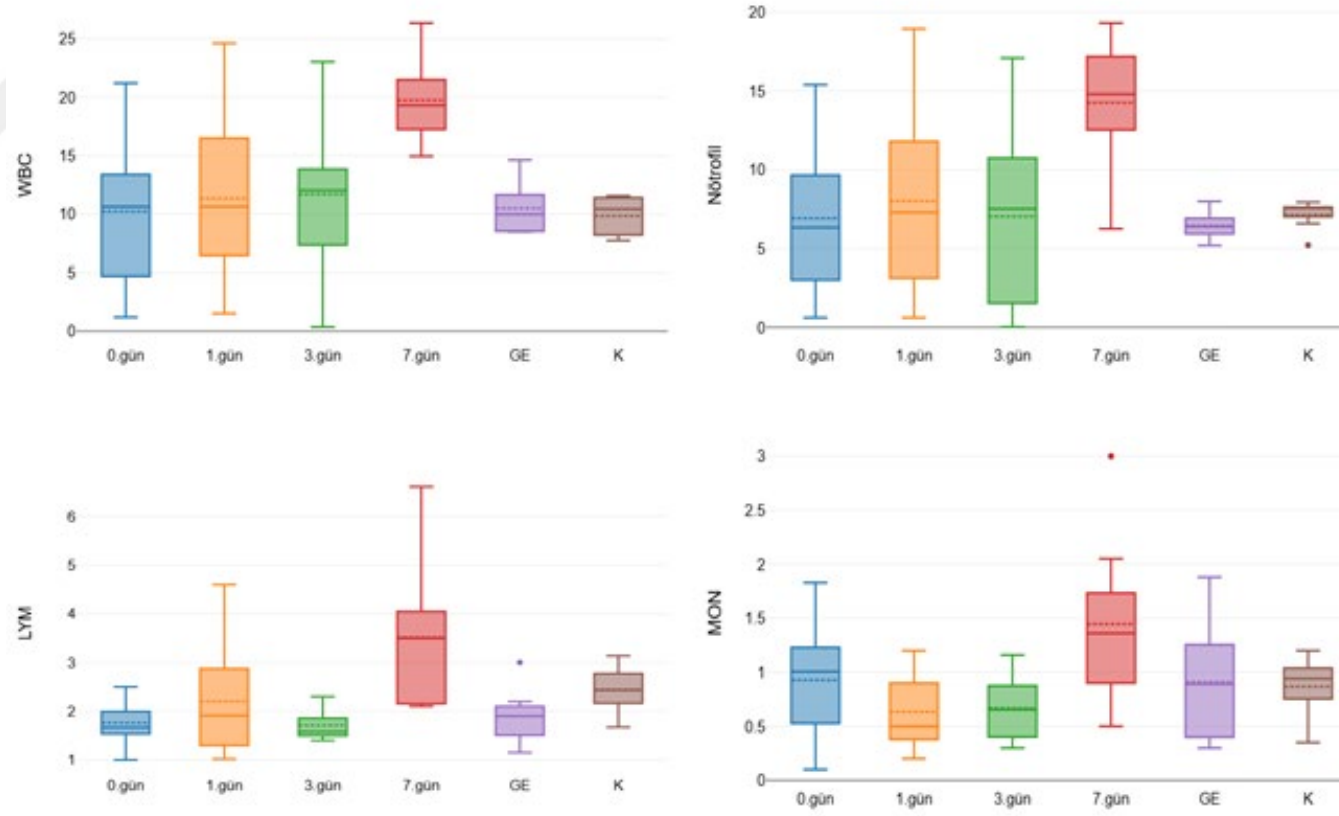
Çizelge 4.7’de verilen sonuçlar dikkate alındığında, ortalama beyaz kan hücresi (WBC) değerleri Kontrol grubunda $9,87 \pm 1,73 \times 10^9/L$ ve Gastroenterit grubunda $10,51 \pm 2,38 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Parvovirüs grubunun WBC sayılarının günler arası karşılaştırılmasına bakıldığında, 0.güne kıyasla, tedavi süresince giderek arttığı gözlemlendi. Ancak 0.gün ($10,25 \pm 6,27 \times 10^9/L$) ve 1.gün ($11,34 \pm 7,08 \times 10^9/L$) WBC değerlerinin, 7.güne göre istatistiksel anlamda daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$). Parvovirüs grubunun 7.gün değerleri ($19,73 \pm 4,07 \times 10^9/L$) ise kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Şekil 4.4).

Parvovirüs grubunun 0.gün ($6,93 \pm 4,98 \times 10^9/L$) nötrofil (NEU) sayılarının, tedavinin 1.günü ($8 \pm 5,69 \times 10^9/L$) hafif artışlar gösterirken; 3.günü ($7,05 \pm 5,73 \times 10^9/L$) azalma tespit edildi. Ayrıca tedavinin sonundaki (7.gün) değerler diğer günlere nazaran yüksek gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak bu durum 0.gün ve 3.gün değerlerinin, 7.güne ($14,26 \pm 4,46 \times 10^9/L$) kıyasla düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) Ayrıca CPV 7.gün değerinin ise GE grubuna kıyasla daha yüksek ($p < 0,05$) olduğu belirlendi (Şekil 4.4).

Lenfosit (LYM) 0.gün ($7,76 \pm 0,43 \times 10^9/L$) değeri diğer günlere nazaran daha yüksek seyrettiği bu durumun hastalığın 1.gün ($2,20 \pm 1,16 \times 10^9/L$) ve 3. günlerinde ($1,71 \pm 0,33 \times 10^9/L$) lenfosit sayılarında belirgin bir düşüş meydana geldiği gözlemlendi ($p < 0,05$) (Şekil 4.4).

Monosit (MON) sayılarında tedavi süresince anlamlı artışlar gözlenirse de parvovirüs grubunun 1.gün ($0,63 \pm 0,33 \times 10^9/L$) ve 3.gün ($0,67 \pm 0,3 \times 10^9/L$) değerlerinin 7.güne ($1,45 \pm 0,84 \times 10^9/L$) göre daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Şekil 4.4).

Eozinofil (EOS) sayıları ise 0.gün ($2,65 \pm 1,65 \times 10^9/L$) değerleri yüksek gözlemlenirken, 3.gün ($1,43 \pm 0,88 \times 10^9/L$) ve 7.günlerinde ($1,97 \pm 1,06 \times 10^9/L$) giderek azaldığı dikkat çekmiştir (Çizelge 4.7)



(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, GE: Gastroenterit, K:Kontrol)

Şekil 4.4. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinde tedavi süresi grupları arası karşılaştırılması

Eritrosit sayısı parvovirüs grubunda hastalığın seyri boyunca değişkenlik gösterdi. Hastalığın başlangıcında (0. gün) RBC seviyeleri $4,74 \pm 1,63 \times 10^9/L$ iken, bu değer 1. ve 3. günlerde sırasıyla $5,27 \pm 1,85 \times 10^9/L$ ve $5,50 \pm 1,14 \times 10^9/L$ olarak ölçüldü. Tedavi sonu (7.gün) itibarıyla RBC değeri $5,14 \pm 0,91 \times 10^9/L$ 'ye gerilemiştir. Parvovirüs grubundaki RBC seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Hematokrit (HCT) değerlerinde de benzer bir dalgalanma izlenmiştir. Parvovirüs grubunda 0. gündeki ortalama HCT değeri $28,59 \pm 10,74 \%$ iken, 3. günde $34,01 \pm 7,26 \%$ 'ya kadar yükseldiği, ancak 7. günde tekrar $32,09 \pm 7,36 \%$ 'ye düştüğü tespit edildi. Buna karşın kontrol grubundaki HCT düzeyi ($37,84 \pm 5,69 \%$) parvovirüs grubunun tüm günlerine kıyasla yüksekti.

Hemoglobin (HGB) konsantrasyonu ise parvovirüs grubunda başlangıçta $9,62 \pm 3,41$ g/dL iken, 3. gün itibarıyla $11,57 \pm 2,31$ g/dL'ye ve 7. günde hafif bir azalma ile $10,76 \pm 2,39$ g/dL'ye geriledi. Parvovirüs grubunun tüm günlerinde, kontrol grubundaki ortalama HGB düzeyi ($12,73 \pm 0,48$ g/dL) karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Trombosit (PLT) sayısı bakımından, parvovirüs grubunda 0. gündeki ortalama değer $251,9 \pm 154,71 \times 10^9/L$ iken, 1. günde $433,46 \pm 378,51 \times 10^9/L$ 'ye, 7. günde ise $559 \pm 243,92 \times 10^9/L$ 'ye kadar yükseldi. Gastroenterit grubunda PLT düzeyi $368,29 \pm 104,72 \times 10^9/L$, kontrol grubunda ise $332,57 \pm 72,28 \times 10^9/L$ olarak ölçüldü (Çizelge 4.7).

Hematolojik parametrelerde CPV grubu iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi Çizelge 4.8’de verilmiştir. WBC, NEU, RBC, HCT ve HGB değerlerinin ölçüldüğü günler iyileşenlerin ölenlere nazaran daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. Ancak MON, EOS ve PLT parametrelerinde ise bu durum özellikle 3.gün yaşayanların ölenlere kıyasla daha düşük bulundu ($p>0,05$).

Çizelge 4.8. Hematolojik parametreler iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalardaki değişimi

Hematolojik parametreler	Sonuç	Ortalama $\pm$ Standart Sapma		
		0.gün	1.gün	3.gün
WBC ($10^9/L$)	İyileşen	10,84 $\pm$ 6,9	12,95 $\pm$ 7,58	12,89 $\pm$ 5,15
	Ölen	9,65 $\pm$ 6,07	9,45 $\pm$ 6,58	8,95 $\pm$ 10,74
NEU ($10^9/L$)	İyileşen	7,25 $\pm$ 5,82	9,15 $\pm$ 6,38	8,42 $\pm$ 5,45
	Ölen	6,61 $\pm$ 4,43	6,67 $\pm$ 4,97	3,84 $\pm$ 0,04
LYM ($10^9/L$)	İyileşen	1,67 $\pm$ 0,48	2,12 $\pm$ 1,32	1,71 $\pm$ 0,33
	Ölen	1,88 $\pm$ 0,37	2,41 $\pm$ 0,86	*
MON ($10^9/L$)	İyileşen	1,06 $\pm$ 0,66	0,6 $\pm$ 0,34	0,66 $\pm$ 0,35
	Ölen	0,8 $\pm$ 0,28	0,67 $\pm$ 0,35	0,69 $\pm$ 0,24
EOS (%)	İyileşen	3,8 $\pm$ 1,62	2,24 $\pm$ 1,81	1,09 $\pm$ 0,57
	Ölen	3,47 $\pm$ 1,31	2,63 $\pm$ 1	2,13 $\pm$ 1,07
RBC ($10^9/L$)	İyileşen	5,49 $\pm$ 1,21	5,98 $\pm$ 1,77	5,91 $\pm$ 0,98
	Ölen	4 $\pm$ 1,73	4,43 $\pm$ 1,71	4,53 $\pm$ 0,97
HCT ($10^9/L$)	İyileşen	32,91 $\pm$ 7,98	35,99 $\pm$ 10,96	36,54 $\pm$ 5,99
	Ölen	24,26 $\pm$ 11,95	26,72 $\pm$ 10,68	28,1 $\pm$ 734
HGB (g/dL)	İyileşen	11,03 $\pm$ 2,41	12,66 $\pm$ 4,08	12,4 $\pm$ 2,17
	Ölen	8,21 $\pm$ 3,84	9,11 $\pm$ 3,52	9,63 $\pm$ 1,4
PLT ($10^9/L$)	İyileşen	268 $\pm$ 152,72	476,86 $\pm$ 418,67	416,29 $\pm$ 222,7
	Ölen	235,86 $\pm$ 167,14	382,83 $\pm$ 357,47	466,33 $\pm$ 380,25

(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, RBC: Kırmızı kan hücresi, HCT: Hematokrit, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet)

*değer yok

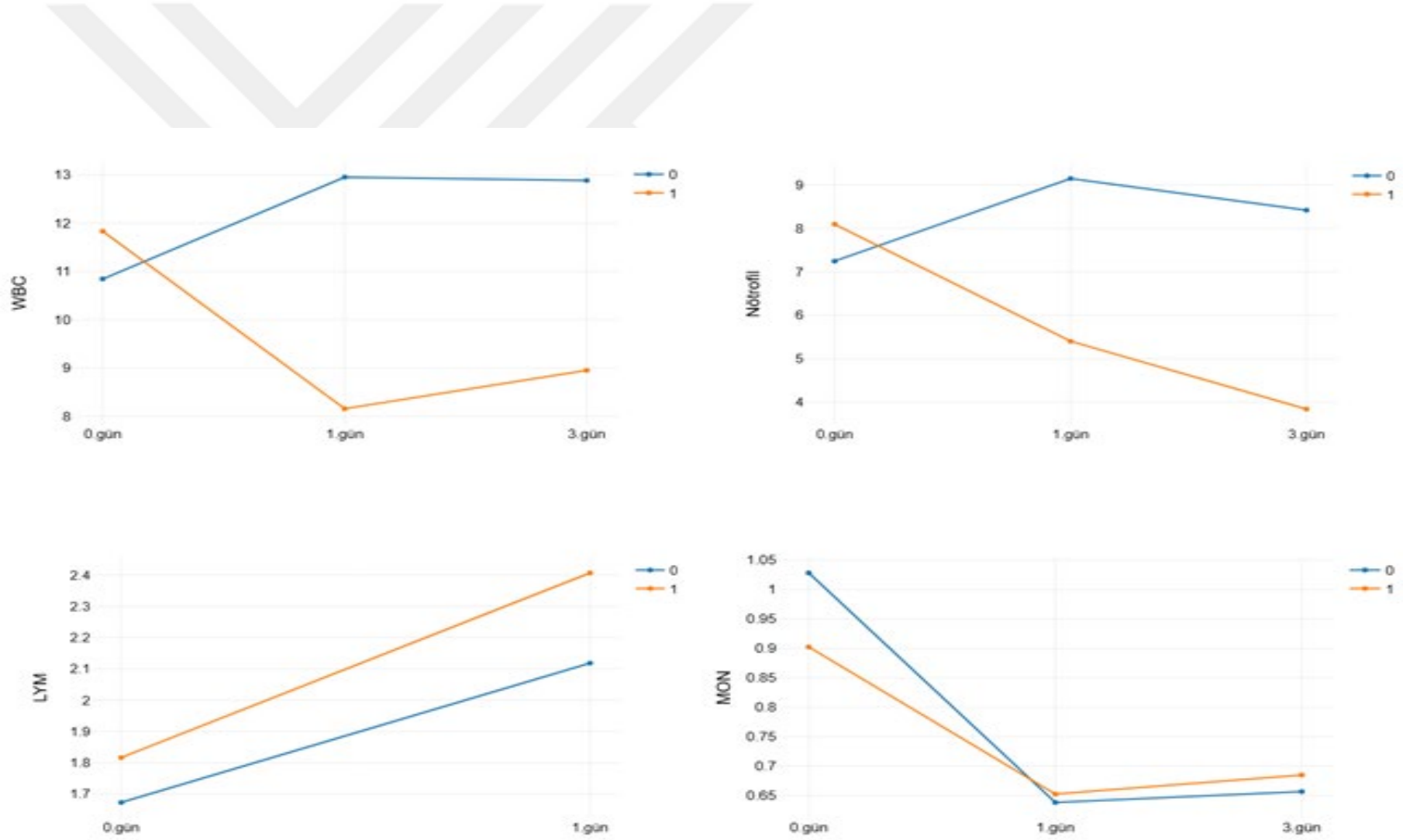
Çalışmada ölen köpeklerin ortalama WBC değerleri; 0.gün $9,65 \pm 6,07 \times 10^9/L$, 1.gün $9,45 \pm 6,58 \times 10^9/L$ ve 3.gün $8,95 \pm 10,74 \times 10^9/L$ olarak bulundu. İyileşen hayvanlarda 0.günden ($10,84 \pm 6,9 \times 10^9/L$) 1.güne ($12,95 \pm 7,58 \times 10^9/L$) artış, 1.günden 3.güne ($12,89 \pm 5,15 \times 10^9/L$) ise azalma gözlemlendi. İyileşen hastaların ölenlere kıyasla daha yüksek WBC değerine sahip olduğu, ancak bunun statiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$) (Şekil 4.5)

Ölen köpeklerin NEU değerlerinin 0.gün $6,61 \pm 4,43 \times 10^9/L$, 1.gün $6,67 \pm 4,97 \times 10^9/L$, 3.gün $3,84 \pm 0,04 \times 10^9/L$ olduğu belirlendi. Özellikle 1.gün ölen hayvanların NEU değerlerinin 0.gün ve 3.gün ölenlere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. İyileşen ve ölen hastalar karşılaştırıldığında iyileşen hayvanların NEU değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 4.5).

İyileşen hastaların LYM 0.gün ($1,67 \pm 0,48 \times 10^9/L$), 1.gün ($2,12 \pm 1,32 \times 10^9/L$) ve 3.gün ($1,71 \pm 0,33 \times 10^9/L$) değerleri ölenlere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Şekil 4.5).

MON değerlerinde 0.gün ölen hayvanların $0,8 \pm 0,28 \times 10^9/L$ iken, 1.gün ölenlerde $0,6 \pm 0,34 \times 10^9/L$ ve 3.gün ölenlerde ise $0,66 \pm 0,35 \times 10^9/L$ bulundu. Buna mukabil aynı günlerde iyileşen hastaların değerleri daha düşük olduğu gözlemlendi ($p > 0,05$) (Şekil 4.5).

EOS değerlerinde ise 1.gün hem ölen ($2,63 \pm 1 \times 10^9/L$) hem de iyileşen ($2,63 \pm 1 \times 10^9/L$) verileri, birbirine yakın gözlenirse de; 3.gün iyileşen hastalarda ($1,09 \pm 0,57 \times 10^9/L$) EOS değeri düşerken, ölenlerde ($2,13 \pm 1,07 \times 10^9/L$) yükseldiği tespit edildi ($p > 0,05$).

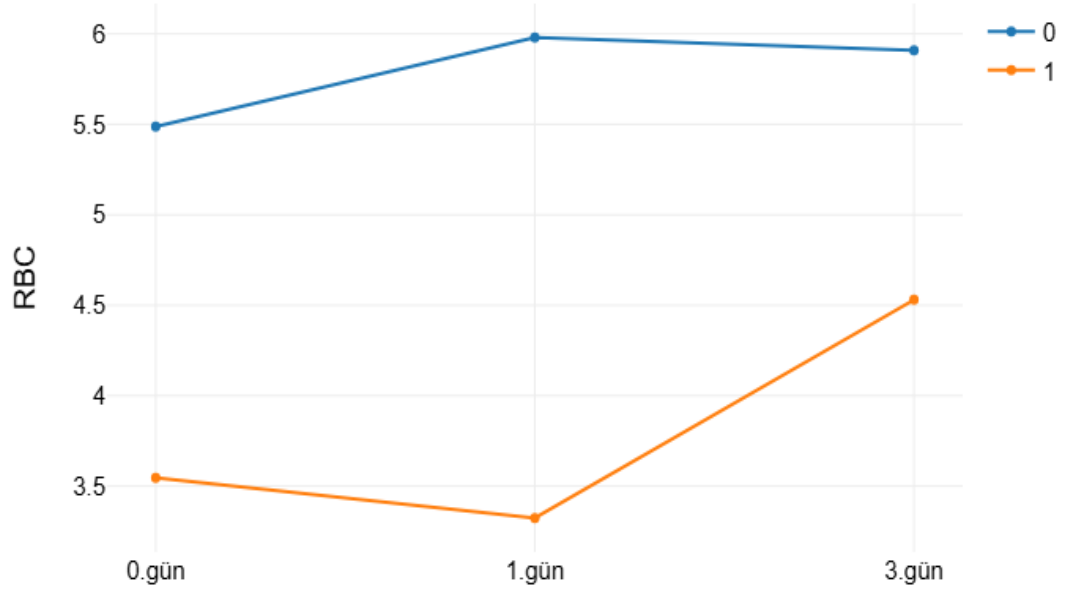


(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, GE: Gastroenterit, K: Kontrol, 0: İyileşen, 1: ölen)

Şekil 4.5. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinde iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi(0:İyileşen, 1:ölen)

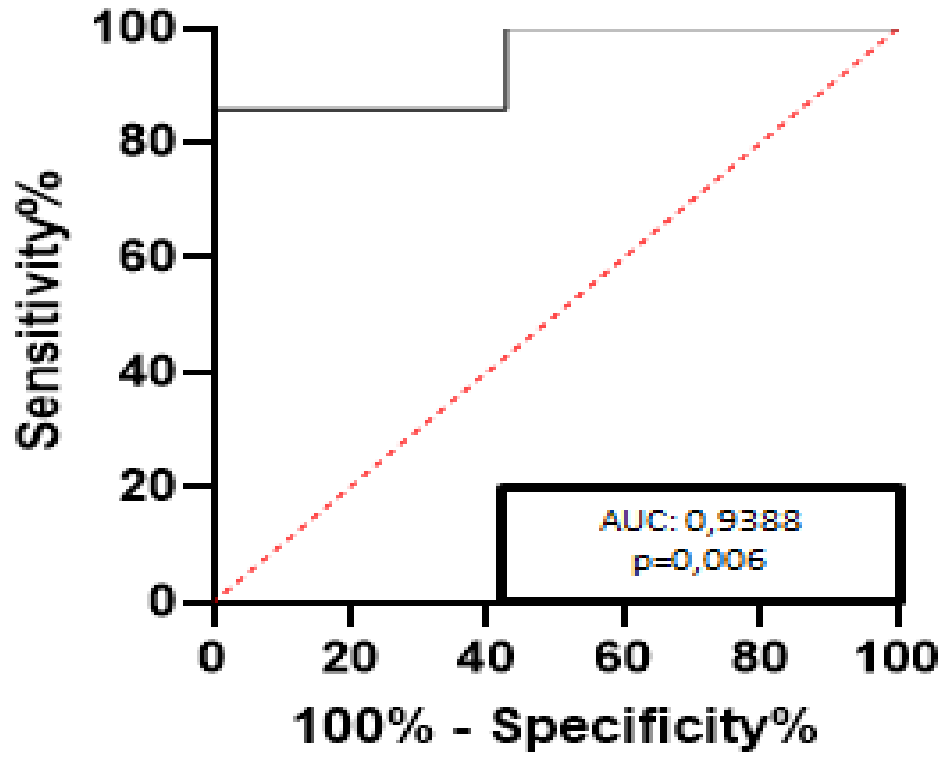
Hematokrit (HCT) düzeyleri iyileşen köpeklerde 0. günde $32,91 \pm 7,98$ iken, 3. günde $36,54 \pm 5,99$ 'a kadar yükseldiği gözlemlendi. Ölen köpeklerde ise aynı günlerde bu oranlar $24,26 \pm 11,95$ ve $28,10 \pm 7,34$ olarak belirlenmiştir. Hemogloblin (HGB) düzeylerinde de benzer bir fark izlenmiştir. İyileşen grupta 0. günde $11,03 \pm 2,41$ g/dL olan HGB düzeyleri, 1. günde $12,66 \pm 4,08$ g/dL'ye, 3. günde ise $12,40 \pm 2,17$ g/dL'ye ulaşmıştır. Ölen köpeklerde ise HGB düzeyleri $8,21 \pm 3,84$ g/dL'den $9,63 \pm 1,40$ g/dL'ye kadar sınırlı bir artış göstermiştir. Trombosit (PLT) değerleri de iyileşen hastalarda daha yüksek düzeylerde seyretti. 0. günde $268 \pm 152,72 \times 10^9/L$ olan PLT değeri, 1. günde $476,86 \pm 418,67 \times 10^3/\mu L$ 'ye, 3. günde ise $416,29 \pm 222,70 \times 10^9/L$ 'ye yükseldi.

İyileşen hastaların RBC düzeyleri enfeksiyon süresince artış eğilimi gösterdi. Bu grupta RBC değerleri sırasıyla 0. günde $5,49 \pm 1,21 \times 10^9/L$, 1. günde $5,98 \pm 1,77 \times 10^9/L$ ve 3. günde $5,91 \pm 0,98 \times 10^9/L$ olarak ölçüldü. Ölen köpeklerde ise RBC düzeyleri daha düşük olup sırasıyla $4,00 \pm 1,73 \times 10^9/L$, $4,43 \pm 1,71 \times 10^9/L$ ve $4,53 \pm 0,97 \times 10^9/L$ ölçüldü. Özellikle bu durum 0.gün ($4 \pm 1,73 \times 10^9/L$) ve 3. gün ($4,53 \pm 0,97 \times 10^9/L$) ölenlerin, yaşayanlara kıyasla daha belirgindi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. RBC değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi (0:iyileşen, 1:ölen)

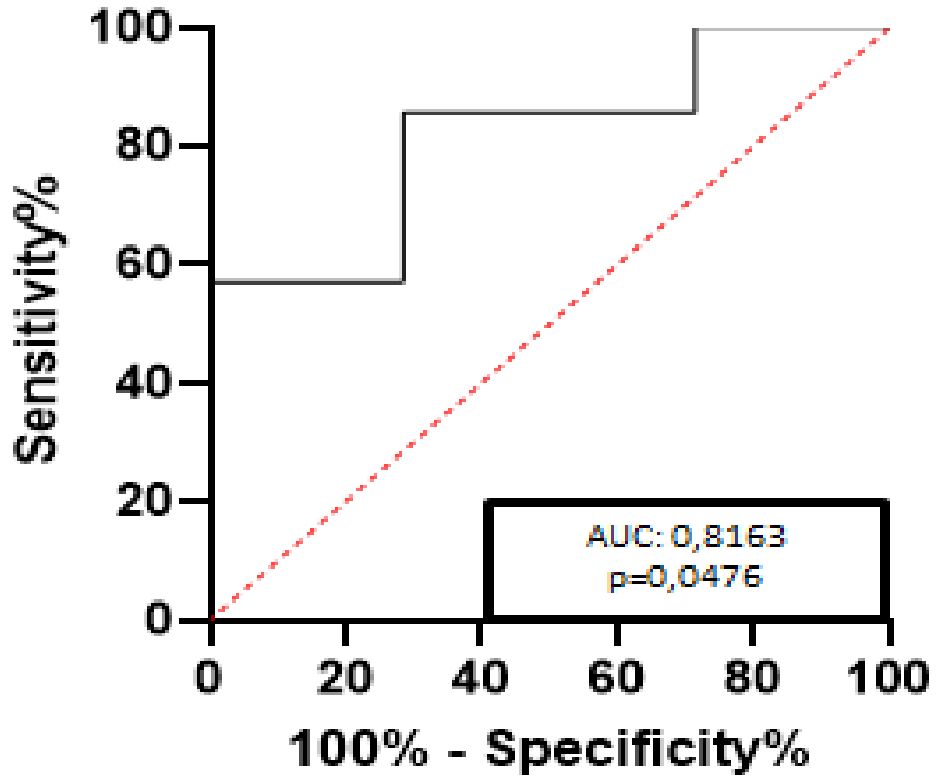
ROC analizinde RBC nin ölümlle ilişkili optimal eşik değeri $\leq 5,555 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %85,71, spesifite %100 ve AUC 0,9388 olarak belirlendi ($p=0,006$) (Şekil 4.7.)



Şekil 4.7. RBC değerlerinin ölümle ilişkili ROC analizi

ROC analizinde HCT'nin ölümle ilişkili optimal eşik değeri $< 29,35 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %57,14, spesifite %100 ve AUC 0,8163 olarak belirlendi ($p=0,0476$) (Şekil 4.8.)

ROC curve: ROC of hct



Şekil 4.8. ROC analizinde ölümle ilişkili HCT değeri

Sepsis gelişen ve gelişmeyen hastaların hematolojik parametreleri Çizelge 4.9'da verilmiştir. Sepsis gelişen hastaların WBC ve NEU değerleri her iki grupta da enfeksiyonun ilerleyen günlerinde yükseldiği gözlemlendi. Özellikle 7.günde ($15,65 \pm 1,2 \times 10^9$) sepsis gelişen hastalarda ($15,65 \pm 1,2 \times 10^9$) NEU seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.9. Hematolojik parametrelerin sepsis gelişmeyen (n=8) ve gelişen (n=6) hastalarda değişimi.

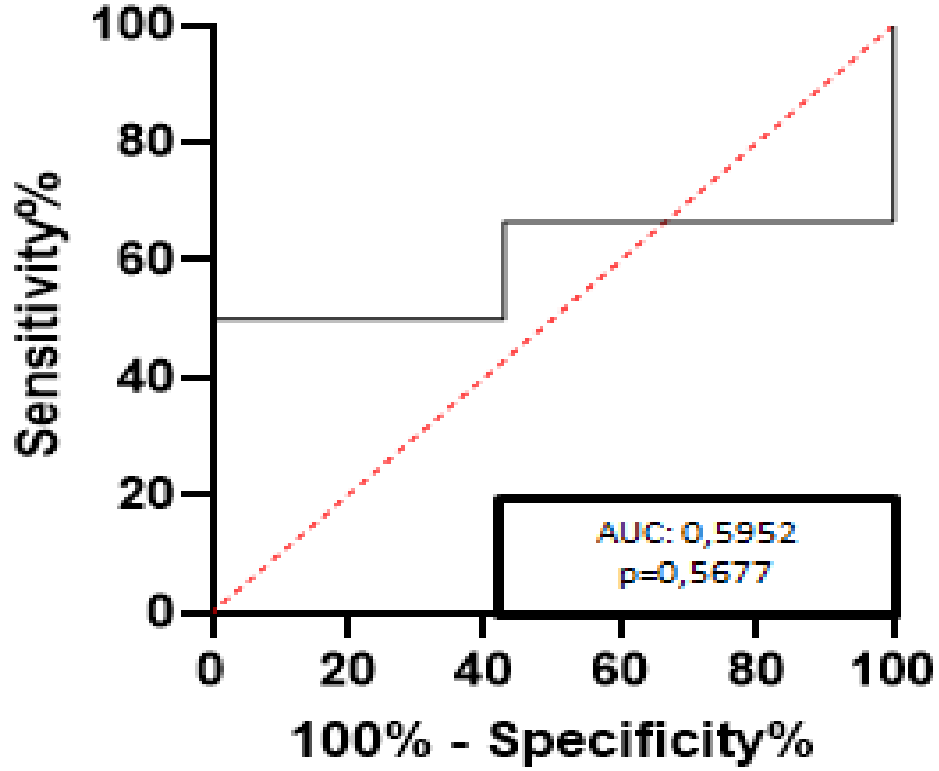
Hematolojik parametreler	Sepsis Durumu	Ortalama ± Standart Sapma			
		0.gün	1.gün	3.gün	7.gün
WBC (10 ⁹ /L)	Yok	11,96±5,69	11,06±7,31	11,31±7,52	19,92±4,97
	Var	7,97±6,79	11,79±7,5	12,3±6,78	19,25±0,07
NEU (10 ⁹ /L)	Yok	8,03±5,2	7,71±6,16	6,84±6,59	13,71±5,3
	Var	5,45±4,7	8,48±5,49	7,35±5,08	15,65±1,2
LYM (10 ⁹ /L)	Yok	1,97±0,4	2,07±1	1,6±0,24	3,76±1,89
	Var	1,55±0,39	2,4±1,5	2±0,42	2,9±0,99
MON (10 ⁹ /L)	Yok	0,84±0,66	0,59±0,34	0,71±0,36	1,56±0,99
	Var	1,04±0,19	0,69±0,33	0,61±0,2	1,16±0,37
EOS (%)	Yok	1,83±1,56 ^a	2,15±1,7	1,1±0,58	1,6±0,87
	Var	3,75±1,07 ^b	2,86±0,94	2,1±1,11	2,9±1,13
RBC (10 ⁹ /L)	Yok	5,33±1,74	5,41±2,36	5,56±1,08	5,07±0,45
	Var	3,96±1,17	5,03±0,63	5,4±1,39	5,32±2,02
HCT (10 ⁹ /L)	Yok	32,23±11,13	33,51±14,24	34,3±7,29	30,88±3,15
	Var	23,73±8,79	28,82±4,54	33,58±8,31	35,1±16,12
HGB (g/dL)	Yok	10,9±3,27	12,04±4,92	12,03±2,63	10,38±1,34
	Var	7,92±3,03	9,4±1,68	10,88±1,85	11,7±4,95
PLT (10 ⁹ /L)	Yok	268,75±166,3	494,88±398,77	313±201,26	618,8±260,01
	Var	229,5±149,82	335,2±36,19	608,75±244,64	409,5±154,86

(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, EOS: Eozinofil, RBC: Kırmızı kan hücresi, HCT: Hematokrit, HGB: Hemogloblin, PLT: Platelet)

Aynı satırdaki küçük harfler gruplar arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (p< 0,05)

WBC değerlerine bakıldığında 0.gün sepsis gelişenlerin değerleri ($7,97 \pm 6,79 \times 10^9/L$), gelişmeyenlere ($11,96 \pm 5,69 \times 10^9/L$) göre daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca hem sepsis olan hem de sepsis olmayan gruplarda 3.gün ($11,31 \pm 7,52 \times 10^9$) değerlerinin 1.güne ($11,06 \pm 7,31 \times 10^9$) kıyasla hafif bir artış gösterdiği belirlendi. Sepsis olmayan gruplarda bu artışlar stabil devam ederken, sepsis gelişenlerde düzensiz olduğu tespit edilmiştir.

ROC analizi sonucu sepsis ile ilişkili WBC optimal eşik değeri $>11,50 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %50, spesifite %85,71 ve AUC 0,5952 olarak gözlemlendi ($p=0,5677$). (Şekil 4.9).

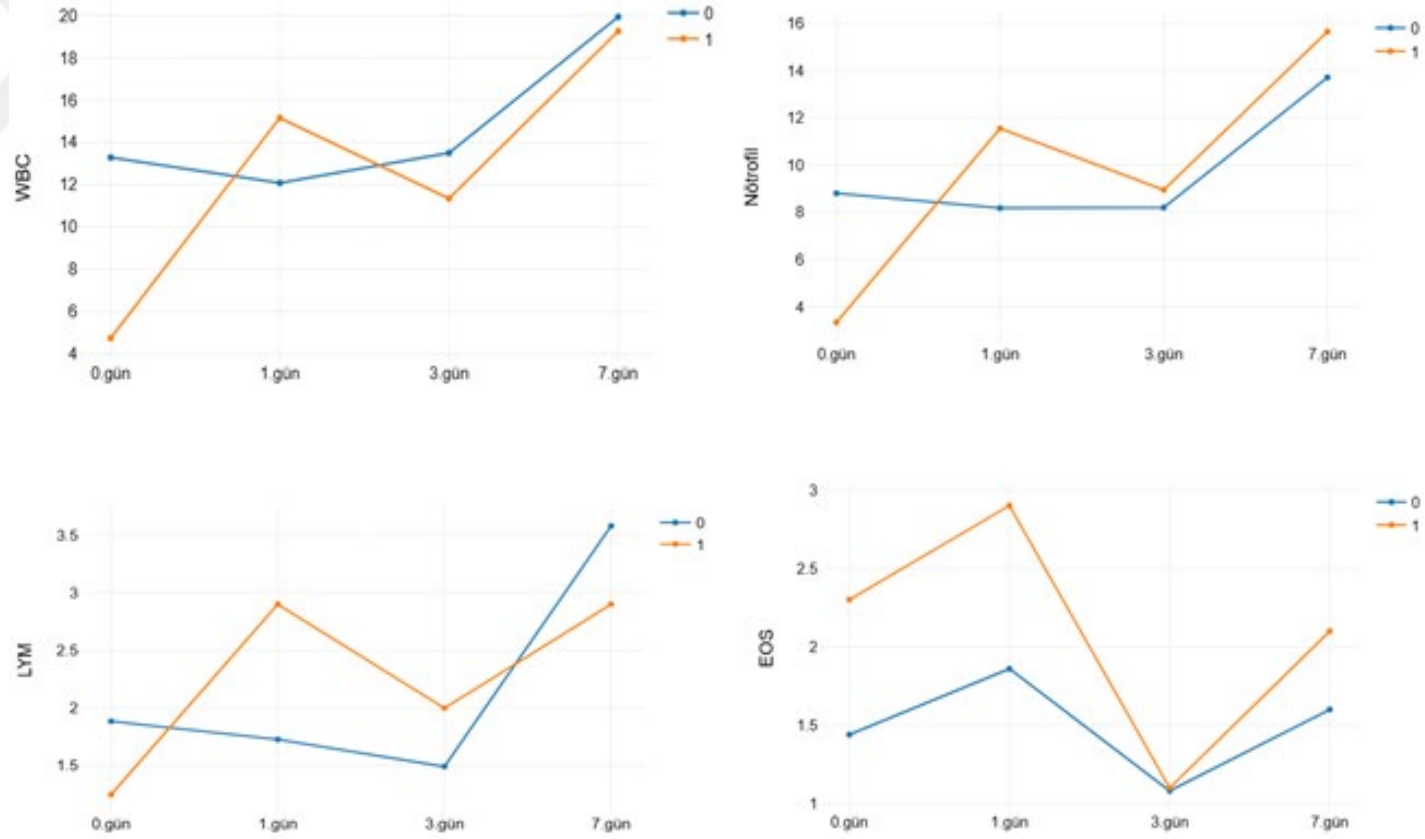


Şekil 4.9. WBC değerinin sepsisle ilişkili ROC analizi

NEU parametrelerine bakıldığında, sepsis gelişenlerin 0.günden ($5,45 \pm 4,7 \times 10^9$) itibaren kademeli artışlar göstermiştir. Özellikle 1.gün ($8,48 \pm 5,49 \times 10^9/L$) ve 7.günde ($15,65 \pm 1,2 \times 10^9/L$) sepsis gelişenlerin, gelişmeyenlere (sırasıyla $7,71 \pm 6,16 \times 10^9/L$ ve $13,71 \pm 5,3 \times 10^9/L$) kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 4.10).

Sepsis olmayan hastaların LYM değerleri, 0.gün $1,97 \pm 0,4 \times 10^9$ ve 7.gün $3,76 \pm 1,89 \times 10^9$ idi. Aynı günler sepsis gelişenlerin kıyasla (sırasıyla $1,55 \pm 0,39$ ve $2,9 \pm 0,99 \times 10^9/L$) daha yüksek olduğu gözlemlendi. 1. ve 3. günlerde, sepsisli hayvanlarda lenfosit sayıları (sırasıyla $2,4 \pm 1,5$ ve $2 \pm 0,42 \times 10^9/L$) görece bir artış eğilimi gözlemlenmiştir. Sepsis geçirmeyen grupta ise bu değerler $2,07 \pm 1$ ve $1,6 \pm 0,24 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.10).

EOS değerleri sepsisi olan hayvanlarda yüksek bulunmuştur. Özellikle sepsis gelişen 0.gün hastaların EOS değerleri ($\%3,75 \pm 1,07$) gelişmeyenlere ($\%1,83 \pm 1,56$) kıyasla istatistiksel anlam ifade ettiği görülmüştür ($p < 0,05$) (Şekil 4.10)

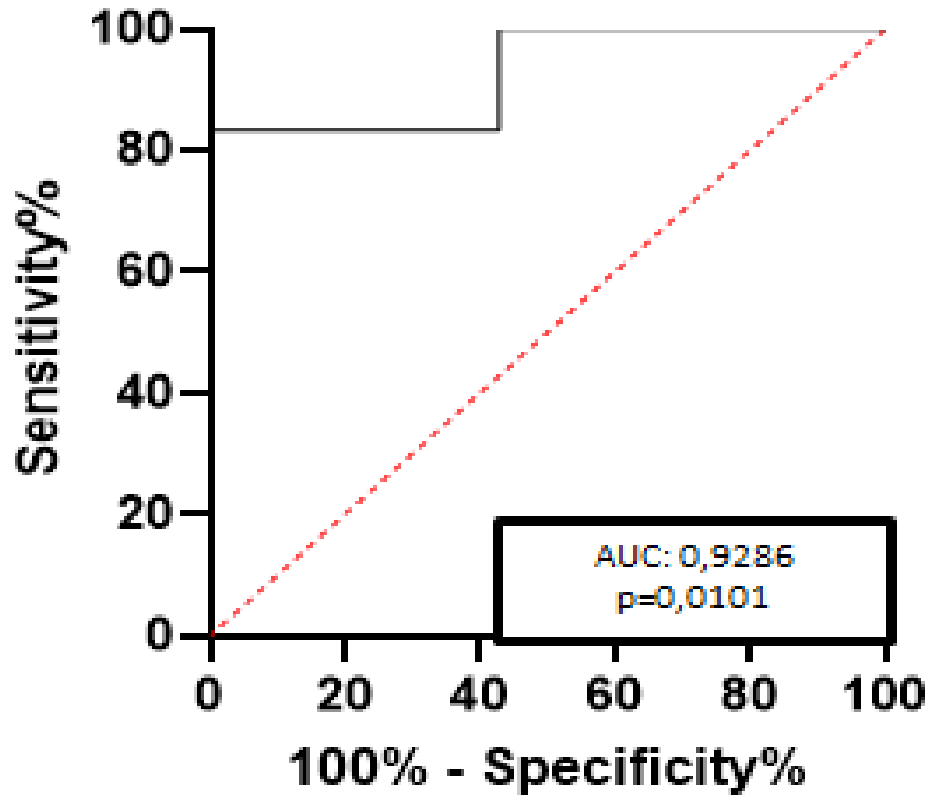


(WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, MON: Monosit, GE: Gastroenterit, K:Kontrol, 0: sepsis olmayan, 1: sepsis olan)

Şekil 4.10. WBC, NEU, LYM ve MON değerlerinin sepsis gelişen (1) ve gelişmeyen (0) hastalarda tedavi sürecindeki değişimleri

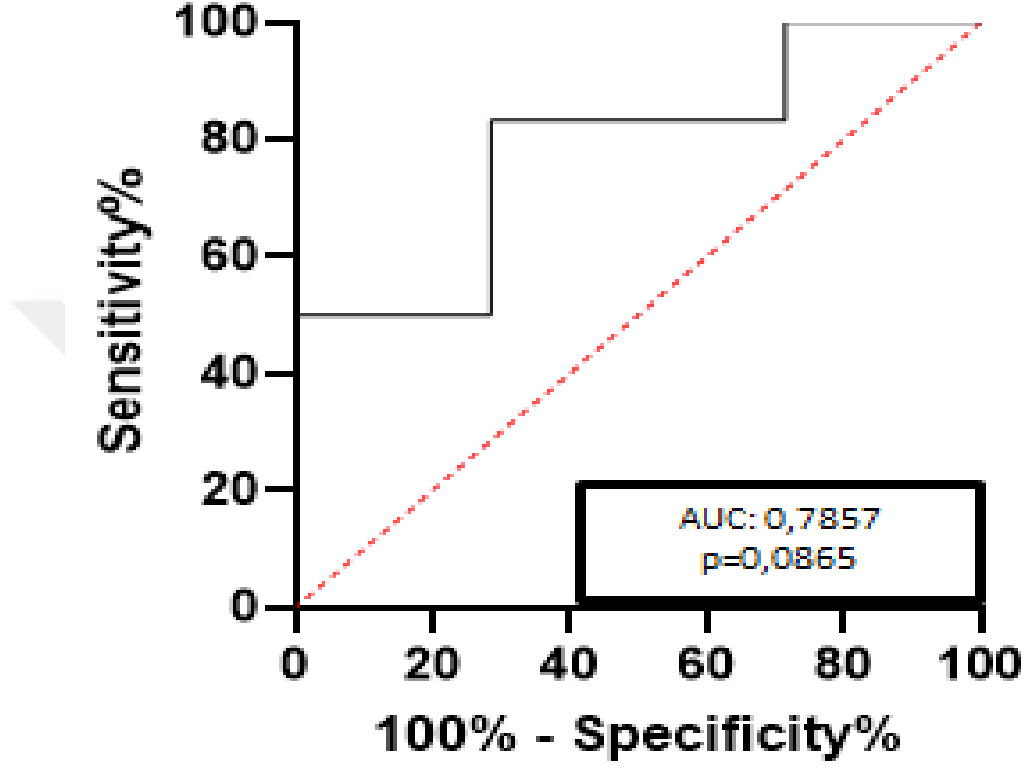
Sepsis gelişen hastaların 0.gün RBC, HCT ve HGB değerleri (sırasıyla $3,96 \pm 1,17 \times 10^9$, $23,73 \pm 8,79$ g/dL, $7,92 \pm 3,03$ g/dL) sepsis gelişmeyenlere (sırasıyla $5,33 \pm 1,74 \times 10^9$, $32,23 \pm 11,13$ g/dL, $10,9 \pm 3,27$ g/dL) kıyasla daha düşüktü 7. güne gelindiğinde bu değerler sepsis grubunda belirli bir toparlanma eğilimi göstermektedir. PLT değerlerinde ise sepsis olmayan grupta genel olarak daha yüksek ve tutarlı artış göstermiştir. PLT düzeyleri, 1. ve 7. gün itibarıyla sepsisli olmayan hastalarda belirgin şekilde arttığı (özellikle 7. gün: $618,8 \pm 260,01 \times 10^9/L$) gözlenmiştir. Sepsisli hastalarda ise 3. gün pik yapan PLT düzeyleri ($608,75 \pm 244,64 \times 10^9/L$), 7.günde ise düşüş ($409,5 \pm 154,86 \times 10^9/L$) göstermiştir

ROC analizi sonucu sepsisle ilişkili RBC optimal eşik değeri $<5,555 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %83,33, spesifisite %100 ve AUC 0,9286 olarak hesaplandı ($p=0,001$). (Şekil 4.11).



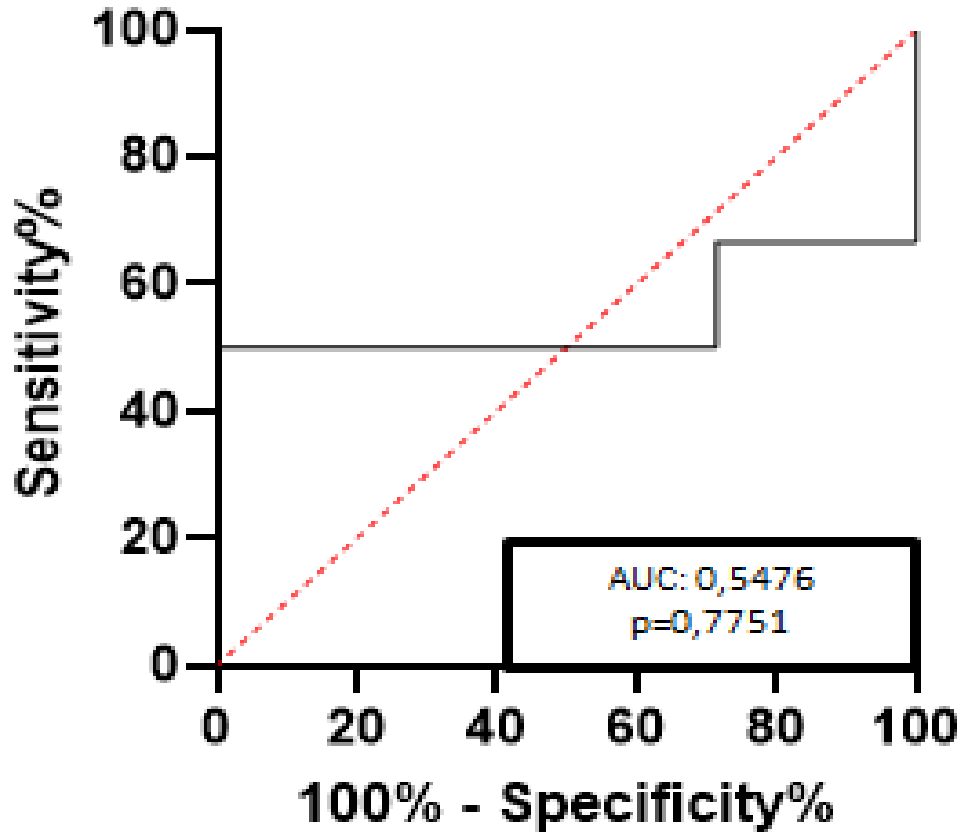
Şekil 4.11. RBC değerlerinin sepsisle ilişkili ROC analizi

HCT değeri, ROC analizinde sepsis ilişkili optimal eşik değeri $<35,70 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %83,33, spesifisite %71,43 ve AUC 0,7857 olarak gözlendi ($p=0,0865$). Bu parametrenin tanısal gücünün RBC'ye kıyasla daha sınırlı olduğu görülmektedir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. HCT değerinin sepsis ile ilişkili ROC analizi

ROC analizinde PLT değerlerindeki sepsis ilişkili optimal eşik değeri $<200,5 \times 10^9/L$ olarak belirlenirken, sensitivite %50, spesifisite %100 ve AUC 0,5476 olarak gözlendi ($p=0,7751$). Bu değerde sepsis için oldukça özgül olduğunu, fakat düşük duyarlılığı nedeniyle birçok sepsis vakasının gözden kaçabileceğini göstermektedir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. PLT değerinin sepsis ile ilişkili ROC analizi

4.3.2. Biyokimyasal analiz sonuçları

Gruplar ve günler arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.10'da sunulmuştur. Parvovirüs grubu hayvanların biyokimyasal parametrelerde günler arasında farklılık gösterdi. Özellikle ALT, AST ve LDH gibi karaciğer enzimlerinde anlamlı değişimler gözlenmiştir ($p < 0,05$). AST ve LDH düzeyleri hastalığın erken döneminde yüksek bulunmuş ve zamanla azalma eğiliminde olmuştur. BUN ve kreatinin değerleri hastalığın ilk aşamasında düşük ve zamanla artış eğilimindedir. Lipid parametreleri (CHOL, TG) ve GGT, ALP gibi diğer karaciğer fonksiyon testlerinde ise ciddi farklılıklar saptanmamıştır.

Çizelge 4.10. Biyokimyasal parametrelerin CPV günler arası ve gruplar arası karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Ortalama ± Standart Sapma					
	Parvovirüs Grubu				Gastroenterit Grubu (n=7)	Kontrol Grubu (n=7)
	0.gün (n=14)	1.gün (n=13)	3.gün (n=10)	7.gün (n=7)		
BUN (mg/dL)	33,96±10,31	27,71±7,97	34,7±10,04	33,86±3,98	27,71±8,69	26,14±7,47
CREA(mg/dL)	0,48±0,15	0,43±0,14	0,59±0,25	0,65±0,23	0,5±0,08	0,62±0,21
AST (U/L)	67,75±44,88 ^{Aa*}	34,73±22,89	19,25±10,02 ^{b*}	22,67±6,06 ^{b*}	24,43±8,48 ^{B*}	35,86±15,28
ALT (U/L)	41,96±23,96 ^{A*}	34,47±16,97	30±19,36	19,62±6,05	18,43±5,5 ^{B*}	12,71±2,29 ^{B*}
LDH (U/L)	356,67±256,2 ^{Aa*}	135,33±91,17 ^{b*}	68,43±54,7 ^{b*}	86,5±47,83 ^{b*}	120,64±106,34 ^{B*}	104,77±59,46 ^{B*}
GGT (U/L)	2,18±0,75 ^{A*}	2±1,32	1,71±0,95 ^{A*}	2,2±1,64	2,43±0,98 ^{B*}	2,29±0,95 ^{A*}
ALP (U/L)	115,5±32,7	95,5±30,45	83,25±2,42	76±25,95	106,14±68,38	71,57±11,97
CHOL(mg/dL)	226,44±78,18	219,71±93,69	215,14±67,15	187,57±61,34	205,29±63,5	195,57±32,97
TG (mg/dL)	75,38±23,75	85,18±25,13	79,25±29,66	79,43±23,34	70,29±35,75	65,14±24,13

(BUN: Kan üre nitrojen, CREA: Kreatin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamintransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, CHOL: Kolesterol, TG: Trigliserit)

Aynı satırdaki farklı küçük harfler parvovirüs grubunun günler arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (*p< 0,05)

Aynı satırdaki farklı büyük harfler gruplar arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (*p< 0,05)

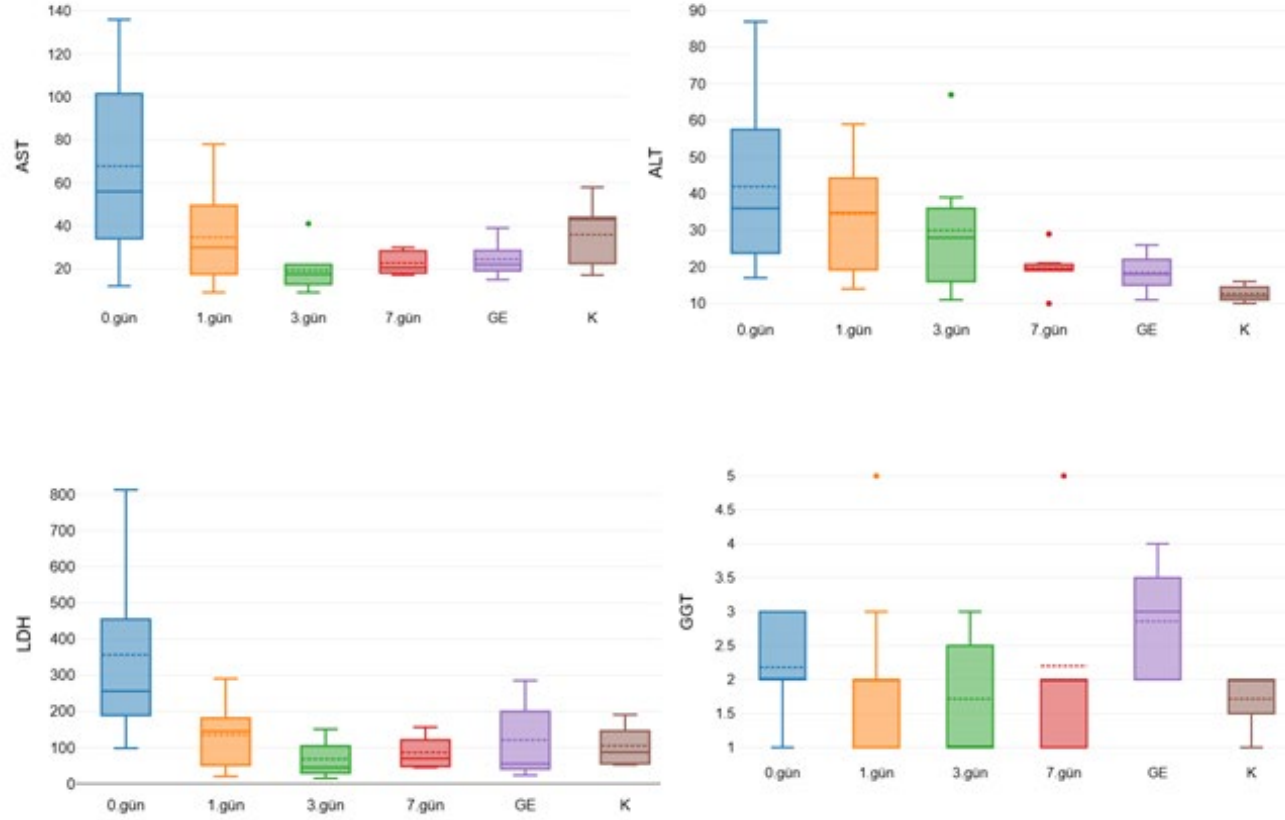
Gruplar arası karşılaştırmada BUN değerleri K grubunda $26,14 \pm 7,47$ mg/dL ve GE grubunda $27,71 \pm 8,69$ mg/dL olarak belirlendi. CPV 0.gün değeri (33,96 mg/dL) diğer grup ve günlerden daha yüksek bir seyir gösterirken; 1.gün (27,71 mg/dL) bu değer düşüğü, 3.gün ise ($34,7 \pm 10,04$ mg/dL) tekrar artışların rastlandığı görülmüştür (Çizelge 4.10)

Kreatinin (CREA) 0.gün ($0,48 \pm 0,15$ mg/dL) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Parvovirüs enfeksiyonunun özellikle 3.gün ($0,59 \pm 0,25$ mg/dL) ve 7.gün ($0,65 \pm 0,23$ mg/dL) artışlar saptansa da, referans değerleri arasında (0.4-1.8 mg/dL) yer aldığı tespit edildi (Çizelge 4.10).

Parvovirüs grubunda 0.gün AST değerleri (7,75 U/L), tedavi sonrası 3.güne (19,25 U/L) ve 7.güne (22,67 U/L) kıyasla istatistiksel anlamda daha düşüktü ($p < 0,05$) Parvovirüs grubunda ALT değeri 0.gün (41,96 U/L) , hem Kontrol (12,71 U/L) hem de Gastroenterit (18,43 U/L) gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrasında özellikle 7.gün (19,62 U/L) ALT değerlerinin düşüğü gözlenmiştir (Şekil 4.14).

CPV grubunda 0. gün LDH seviyesi (356,67U/L), Gastroenterit (120,64 U/L) ve Kontrol (104,77 U/L) gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0,05$) bulunmuştur. Takip eden günlerde (1., 3., ve 7. günlerde) LDH seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Özellikle 3. gün ve 7. gün değerleri (sırasıyla 68,43 U/L ve 86,5 U/L) başlangıca göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.14)

Parvovirüs grubunda GGT düzeyleri, Gastroenterit grubuna ($2,43 \pm 0,98$ U/L) kıyasla 1.gün ($2 \pm 1,32$ U/L) ve 3.günlerde ($1,71 \pm 0,95$ U/L) anlamlı olarak daha düşüktü. ($p < 0,05$). Ayrıca Gastroenterit grubu köpeklerin GGT düzeyleri kontrol grubuna nazaran ($2,29 \pm 0,95$ U/L) istatistiksel anlamda yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 4.14)



(AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamintransferaz, GE: Gastroenterit grubu, K:Kontrol grubu)

Şekil 4.14. AST, ALT, LDH ve GGT değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması

ALP değerlerinin, gruplar bazında parvovirüs 0.gün ($115,5 \pm 32,7$ U/L) en yüksekti. Parvovirüs 1.gün ($95,5 \pm 30,45$ U/L) ve 3.gün ($83,25 \pm 2,42$ U/L) düzeyleri ise Gastroenterit grubu ($106,14 \pm 68,38$ U/L) göre daha yüksek olduğu gözlendi (Çizelge 4.10).

Parvovirüs grubunda Kolesterol (CHOL) değerleri 0.gün ($226,44 \pm 78,18$ mg/dL) en yüksek düzeyde olup, tedavi süresince düştüğü ve tedavi sonunda kontrol grubuna ($195,57 \pm 32,97$ mg/dL) yaklaştığı gözlendi. Trigliserit (TG) değerlerine baktığımızda, Parvovirüs grubunun 1. günü ($85,18 \pm 25,13$) en yüksek değer gözlenirken tedavi süresince bu değerin düştüğü tespit edilmiştir (Çizelge 4.10).

Biyokimyasal parametrelerde parvovirüs grubunun iyileşen/ölen durumu Çizelge 4.11’de verilmiştir. LDH değerinin 3. gün ölenleri, CREA değerinin ise aynı gün iyileşenlerde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca BUN parametrelerinde 1.gün ölenlerin değeri, yaşayanlara kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Çizelge 4.11. Biyokimyasal parametrelerin iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalarda değişimi.

Biyokimyasal parametreler	Sonuç	Ortalama ± Standart Sapma		
		0.gün	1.gün	3.gün
BUN(mg/dL)	İyileşen	32,57±11,03	31,36±7,76 ^{A*}	35,57±7,59
	Ölen	35,58±10,17	22,6±5,32 ^{B*}	32,67±16,5
CREA(mg/dL)	İyileşen	0,56±0,16	0,49±0,15	0,569±0,21 ^{A*}
	Ölen	0,4±0,07	0,34±0,09	0,32±0,02 ^{B*}
AST (U/L)	İyileşen	62,29±41,62	36,67±26,85	19,5±11,64
	Ölen	75,4±53,07	32,4±19,92	18,5±4,95
ALT (U/L)	İyileşen	40±24,58	28,5±17,99	20,8±9,68
	Ölen	44,32±25,85	43,43±12,1	53±19,8
LDH (U/L)	İyileşen	348,25±261,29	108,83±101,03	58,2±49,05 ^{A**}
	Ölen	363,4±282,74	188,33±37,54	94±80,61 ^{B**}
GGT (U/L)	İyileşen	2,2±0,84	2,4±1,67	2±1
	Ölen	2,17±0,75	1,5±0,58	1±0
ALP (U/L)	İyileşen	108,33±28,54	96±31,63	90,33±43,52
	Ölen	105,5±2,12	95±32,93	62±43,84
CHOL(mg/dL)	İyileşen	278,33±118,19	193±210,72	204±88,36
	Ölen	200,5±42,05	230,4±39,58	223,5±59,96
TG(mg/dL)	İyileşen	74±27,99	81±26,91	69,67±23,25
	Ölen	77±20,2	90,2±24,83	108±35,36

(BUN: Kan üre nitrojen, CREA: Kreatin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamintransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, CHOL: Kolesterol, TG: Trigliserit)

Aynı satırdaki farklı harfler günler arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (*p< 0,05, **p< 0,001)

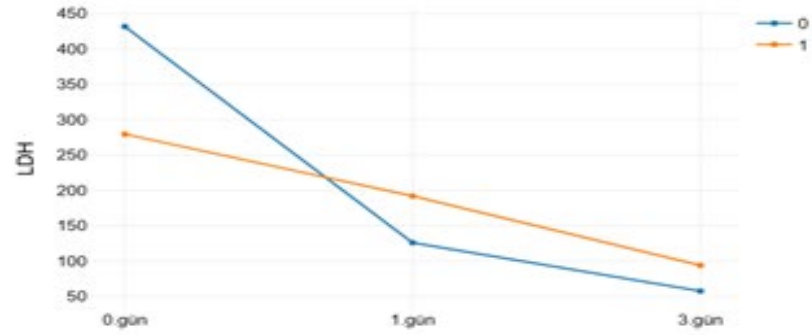
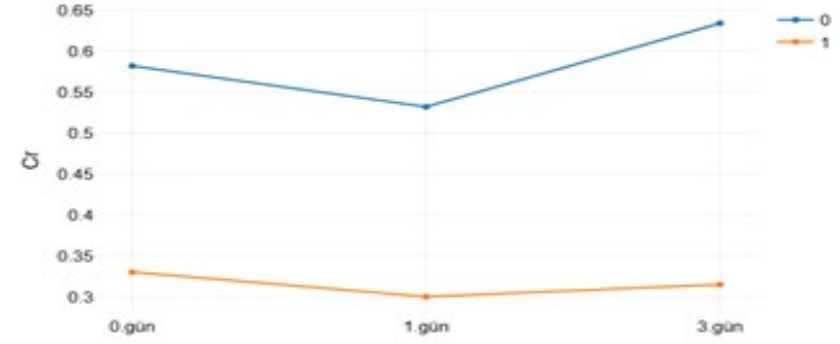
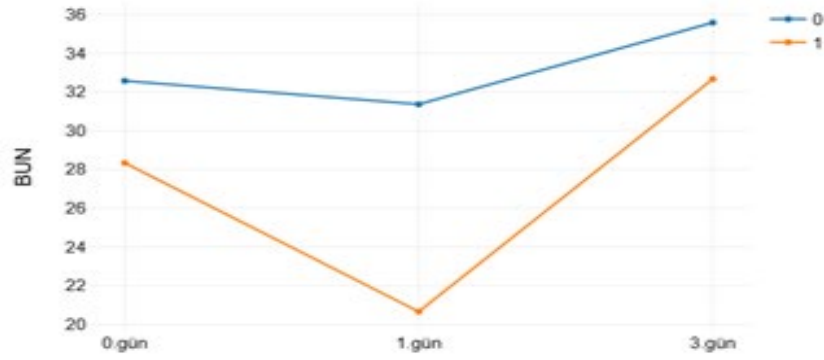
CPV grubunda 1. gün itibarıyla değerlendirilen BUN düzeyleri, hastalığın prognozuyla ilişkili farklılık göstermiştir. İyileşen bireylerde $31,36 \pm 7,76$ mg/dL olarak ölçülen BUN düzeyleri, ölen bireylerdeki $22,6 \pm 5,32$ mg/dL değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

CREA düzeyine bakıldığında iyileşenlerin ölenlere nazaran tüm günlerde yüksek seyrettiği; ancak bu durum 3.gün yaşayanların ($0,569 \pm 0,21$ mg/dL) ölenlere ($0,32 \pm 0,02$ mg/dL) kıyasla yüksekliği istatistiksel anlam ifade ettiği gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.15)

Parvovirüs grubunun AST düzeylerinde iyileşen/ölen durumuna bakıldığında, 0.gün ölen hastaların ($75,4$ U/L) iyileşenlere ($62,29 \pm 41,62$ U/L) nazaran daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir (Çizelge 4.11).

ALT değerlerine bakıldığında, ölen hayvanların yaşayanlara göre daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Özellikle 3.günde iyileşen hayvanların ALT değerleri ($20,8 \pm 9,68$) ölenlere kıyasla ($53 \pm 19,8$ U/L) daha düşüktü (Çizelge 4.11).

0.gün ölen hayvanların LDH değerleri ($363,4 \pm 282,74$ U/L), 3.gün ölenlere ($94 \pm 80,61$ U/L) kıyasla daha yüksekti. Ancak 3.gün iyileşenlerde bu değer hızla azalırken ($58,2 \pm 49,05$ U/L), ölenlerde referans değerine inmesine rağmen ($94 \pm 80,61$ U/L) iyileşenlere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek gözlendi ($p < 0,05$) (Şekil 4.15)



(BUN: Kan üre nitrojen, CR: Kreatin, LDH: Laktat dehidrogenaz, 0: İyileşen, 1:ölen)

Şekil 4.15. BUN, CR ve LDH değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)

GGT değerlerinin 1.gün ($1,5\pm0,58/L$) ve 3.gün ölen (1 ± 0 U/L) hayvanlarda iyileşenlere (sırasıyla $2,4\pm1,67$ U/L ve 2 ± 1 U/L) kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. ALP değeri ise 3.gün ölen hayvanların ($62\pm43,84$ U/L) iyileşenlere ($90,33\pm43,52$ U/L) nazaran daha düşük olduğu dikkat çekmiştir (Çizelge 4.11).

Parvovirüs grubunun iyileşen ve ölüm durumunda 0.gün CHOL düzeyi yaşayan hayvanların ($278,33\pm118,19$ mg/dL) ölenlere ($200,5\pm42,05$ mg/dL) nazaran daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum yaşayanlarda kademeli bir düşme gözlenirken ölenlerde ise artışlar saptanmıştır (Çizelge 4.11).

TG düzeyinin 0.gün iyileşen ($74\pm27,99$ mg/dL) ölen ($77\pm20,2$ mg/dL) durumuna bakıldığında her ikisinde de benzer seviyelerde olsa da, iyileşenlerin 3. gün ($69,67\pm23,25$ mg/dL) değerlerinde düşmelerin yaşandığı, ölenlerde ise ($108\pm35,36$ mg/dL) artışlar saptandığı görülmüştür (Çizelge 4.11).

Biyokimyasal parametrelerin sepsis durumları karşılaştırılması Çizelge 4.12’de verilmiştir. BUN, CREA ve LDH düzeyleri sepsis gelişen köpeklerin tedavi günlerinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle BUN düzeylerinde 3.gün sepsis gelişenlerin, gelişmeyenlere kıyasla istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu görülmüştür. ALT, ALP ve CHOL değerleri ise sepsis gelişen hayvanlarda daha düşük bulunmuştur.

Çizelge 4.12. Biyokimyasal parametrelerin sepsis gelişmeyen (n=8) ve gelişen (n=6) hastalarda değişimi

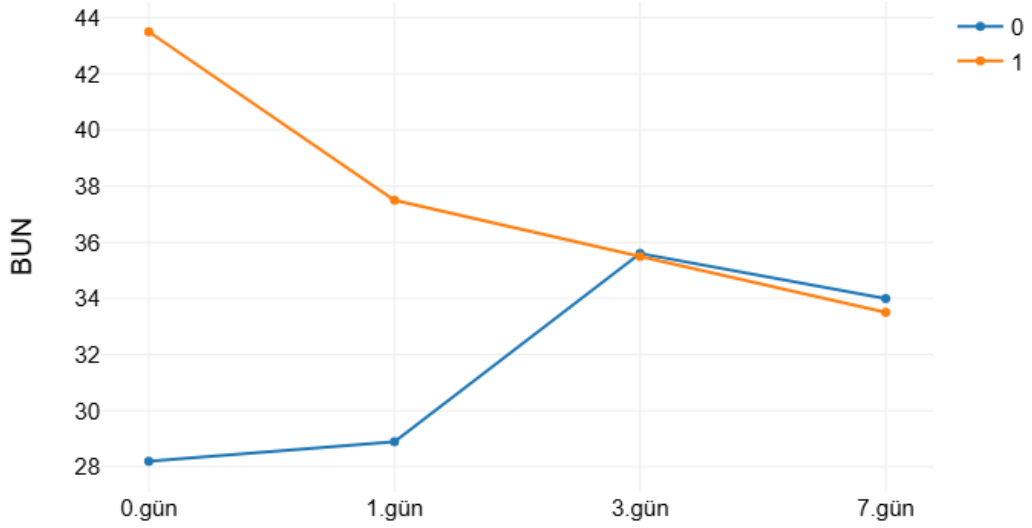
Biyokimyasal parametreler	Sepsis Durumu	Ortalama ± Standart Sapma			
		0.gün	1.gün	3.gün	7.gün
BUN (mg/dL)	Yok	28,79±8,14	26,36±7,42	32,33±11,54 ^{a*}	34±3,67
	Var	40±9,72	29,6±9,18	38,25±7,27 ^{b*}	33,5±6,36
CREA(mg/dL)	Yok	0,46±0,16	0,38±0,14	0,58±0,27	0,57±0,24
	Var	0,5±0,14	0,5±0,13	0,62±0,26	0,81±0,06
AST (U/L)	Yok	69,33±46,16	34,86±25,49	21,4±12,05	25±6,27
	Var	66,17±47,9	34,5±21,14	15,67±5,51	18±0
ALT (U/L)	Yok	53,33±27,03	40,17±18,55	37±20,7	21,68±4,89
	Var	28,32±9,79	25,93±11,31	20,67±15,98	15,5±7,78
LDH (U/L)	Yok	392,4±273,6	122,4±109,08	38,4±22,69 ^{a**}	106±47,83
	Var	312±265,39	151,5±75,32	143,5±10,61 ^{b**}	47,5±3,54
GGT (U/L)	Yok	2,4±0,89	2,4±1,67	2±1,15	2,67±2,08
	Var	2±0,63	1,5±0,58	1,33±0,58	1,5±0,71
ALP (U/L)	Yok	122,6±40,59	94,67±32,46	104,4±38,66	91±14,09
	Var	103,67±10,5	96,75±31,95	48±18,08	46±8,49
CHOL (mg/dL)	Yok	233,33±91,74	258,67±72,23	229,75±48,92	178,8±33,48
	Var	212,67±54,6	190,5±106,87	195,67±94,55	209,5±129,4
TG (mg/dL)	Yok	65,71±21,03	84,43±26,01	72,8±22,74	84,8±25,67
	Var	86,67±23,24	86,5±27,38	90±42,04	66±11,31

(BUN: Kan üre nitrojen, CREA: Kreatin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamintransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, CHOL:

Kolesterol, TG: Trigliserit)

Aynı satırdaki farklı küçük günler arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (*p< 0,05, **p< 0,001)

Böbrek fonksiyon göstergeleri olan BUN düzeyleri incelendiğinde, sepsisli köpeklerin ilk günlerinde düşüş görülmesine rağmen, özellikle 3. günde anlamlı artış gözlenmiştir. Sepsis olan hayvanların BUN değeri 0. günde $40 \pm 9,72$ mg/dL iken, 3. günde $38,25 \pm 7,27$ mg/dL'ye düşmüştür ve bu değer sepsis olmayan grubun aynı günkü ortalaması olan $32,33 \pm 11,54$ mg/dL'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.16)



Şekil 4.16. BUN değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi

Kreatinin düzeyleri incelendiğinde, sepsisli köpeklerin ilk günlerde düşüş görülmesine rağmen, özellikle 3.gün ($0,62 \pm 0,26$ mg/dL) ve 7.günde ($0,81 \pm 0,06$ mg/dL) artış gözlenmiştir. Sepsisli hayvanlarda bu düşüş daha belirgin olup, ALT seviyeleri 0. günde $28,32 \pm 9,79$ U/L iken, 7. günde $15,5 \pm 7,78$ U/L'ye gerilemiştir (Çizelge 4.12).

Hem sepsis olan ($312 \pm 265,39$ U/L) ve hem de sepsis olmayan ($392,4 \pm 273,6$ U/L) hayvanlarda LDH parametrelerinde 0.gün seviyeleri oldukça yüksek gözlemlendi. Bu değer 3.gün sepsis olmayan hayvanlarda 38,4 U/L'ye inerken; sepsis gelişen köpeklerde LDH seviyesi yüksek kalmaya devam ederek 143,5 U/L olduğu

görülmüştür ($p < 0,001$). Ancak 7.gün sepsis olanlar ($47,5 \pm 3,54$ U/L), olmayanlara ($106 \pm 47,83$ U/L) nazaran daha düşük bulunduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.12).

Hem sepsisli hem de sepsis olmayan hayvanlarda GGT değerleri oldukça düşük ve genellikle benzer seviyelerde görülmekteydi. Günlere göre değerlendirildiğinde, sepsisli köpeklerde GGT değerlerinde hafif bir azalma görülürken; sepsis olmayanlarda hafif artışlar gözlemlenmiştir. Ancak bu değişiklikler istatistiksel veya klinik olarak anlamlı değildi. Sepsis olmayan grupta ALP değerleri 0.gün yüksek ($122,6$ U/L) başlayıp 7. güne ($91 \pm 14,09$ U/L) kadar dalgalı nispeten yüksek seyir gösterdi. Sepsisli grupta ise ALP düzeyleri başlangıçta (0.gün: $103,67$ U/L), özellikle 3.gün (48 U/L) ve 7.günlerde (46 U/L) düşmeler gözlemlendi (Çizelge 4.12).

CHOL değerleri sepsis durumuna bakıldığında, sepsis olmayan hayvanların kolesterol değerleri başlangıçta (0.gün) 233 mg/dL olup, 1. gün 258 mg/dL'ye yükselmiş, 7. gün ise $178,8$ mg/dL'ye inerek belirgin bir düşme gözlemlendi. Sepsis gelişenlerde ise 1.gün ($212,67 \pm 54,6$ mg/dL) değerinin, 7. günde sepsis gelişenlere kıyasla ($209,5 \pm 129,4$ mg/dL) daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. TG değerleri ise sepsisli grubun 0.gün ($86,67$ mg/dL), 3. güne kadar artış eğilimi göstermiş, ancak 7. günde belirgin bir düşüş ile 66 mg/dL'ye indiği görülmüştür (Çizelge 4.12).

4.3.3. Biyobelirteç analiz sonuçları

Biyobelirteçlerden CK-MB, CRP, PTX-3 ve cTn-I parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması ve CPV grubunun tedavi sürecindeki değişimi Çizelge 4.13'de verilmiştir. Parvovirüs enfeksiyonunda, özellikle hastalığın erken dönemlerinde (0.-1. günler) kardiyak hasar belirteçleri (CK-MB, cTn-I) ve inflamatuvar belirteçlerin (CRP, PTX-3) yükseldiği gözlemlendi. Hastalığın ilerleyen günlerinde ise bu parametrelerde düşüşler tespit edildi.

Çizelge 4.13. Biyobelirteçlerin gruplar arası karşılaştırılması ve parvovirüsün grubunun tedavisi sürecindeki değişimi.

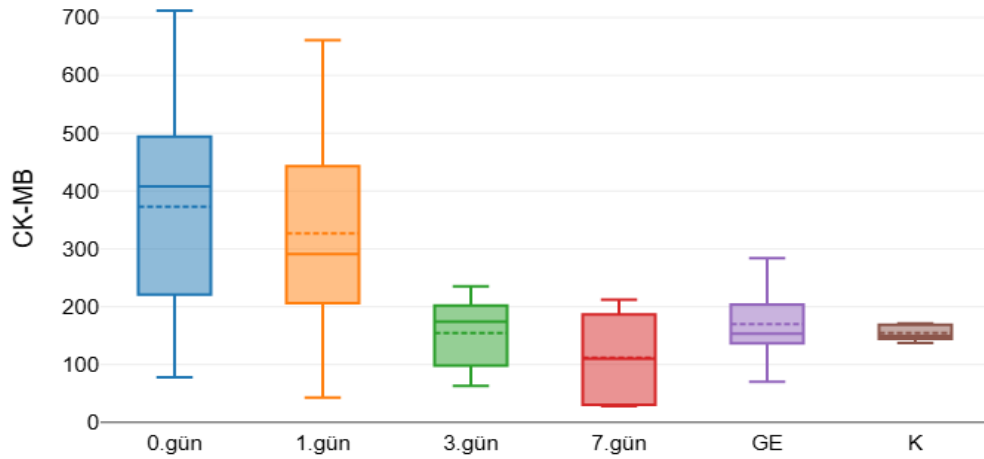
	Ortalama ± Standart Sapma					
	Parvovirüs Grubu				Gastroenterit Grubu (n=7)	Kontrol Grubu (n=7)
	0.gün (n=14)	1.gün (n=13)	3.gün (n=10)	7.gün (n=7)		
CK-MB (ng/ml)	372,79±195,87 ^{Aa}	326,42±184,54	154,56±65,53 ^b	112±83,54 ^b	169,71±73,96	154,71±14,29 ^B
CRP (mg/dL)	2,3±0,46 ^A	2,35±0,37 ^{Aa}	2,05±0,45 ^A	1,77±0,25 ^b	1,93±0,39	1,35±0,3 ^B
PTX-3 (pg/ml)	289,25±63,74 ^A	299,73±93,28 ^A	303,23±92,42 ^A	254,07±27,76	196,93±32,21 ^B	162,3±17,87 ^B
cTn-I (ng/l)	130,17±26,54	139,94±19,25 ^A	135,5±16,54	135,04±13,43	107,24±15,26 ^B	111,95±14,52

(CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band, CRP: c- reaktif protein, PTX-3: Pentraksin-3, cTn-I: Troponin- I)

Aynı satırdaki farklı küçük harfler parvovirüs grubunun günler arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (p< 0,05)

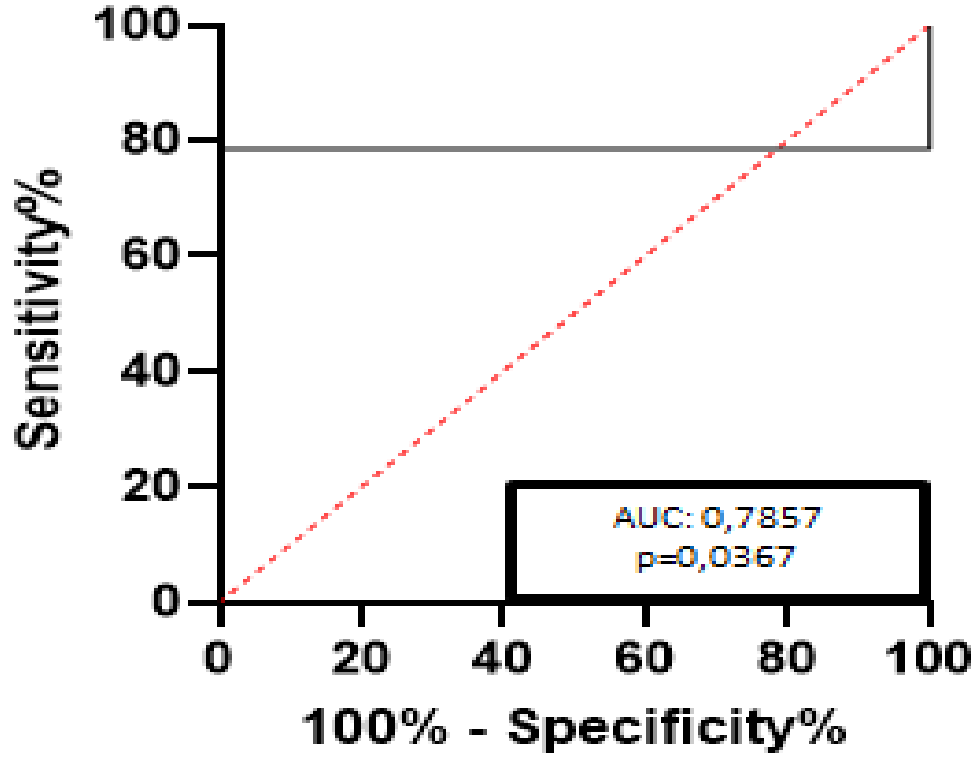
Aynı satırdaki farklı büyük harfler gruplar arası istatistiksel farklılığa işaret etmektedir. (p< 0,05)

CK-MB konsantrasyonu CPV grubunun 0. gün değerleri ($372,79 \pm 195,87 \text{ ng/ml}$) diğer günlere nazaran en yüksek düzeydeydi ve 3. gün ($154,56 \pm 65,53 \text{ ng/ml}$) ile 7. gün ($112 \pm 83,54 \text{ ng/ml}$) değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca gruplar arası karşılaştırıldığında parvovirüs grubunun 0. gün CK-MB seviyesi, gastroenterit ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$) (Şekil 4.17).



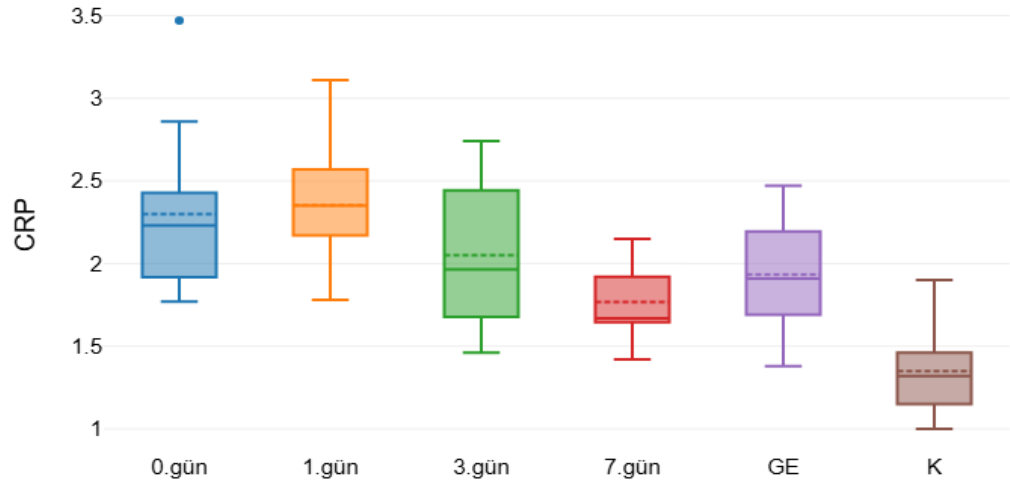
Şekil 4.17. CKMB değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması

ROC analizi sonucunda hastalıkla ilişkili CK-MB optimal eşik değeri $>186,5 \text{ ng/ml}$ olarak tespit edilirken, sensitivite %78,57, spesifisite %100 ve AUC 0,7857 olarak belirlendi ($p=0,0367$) (Şekil 4.18).



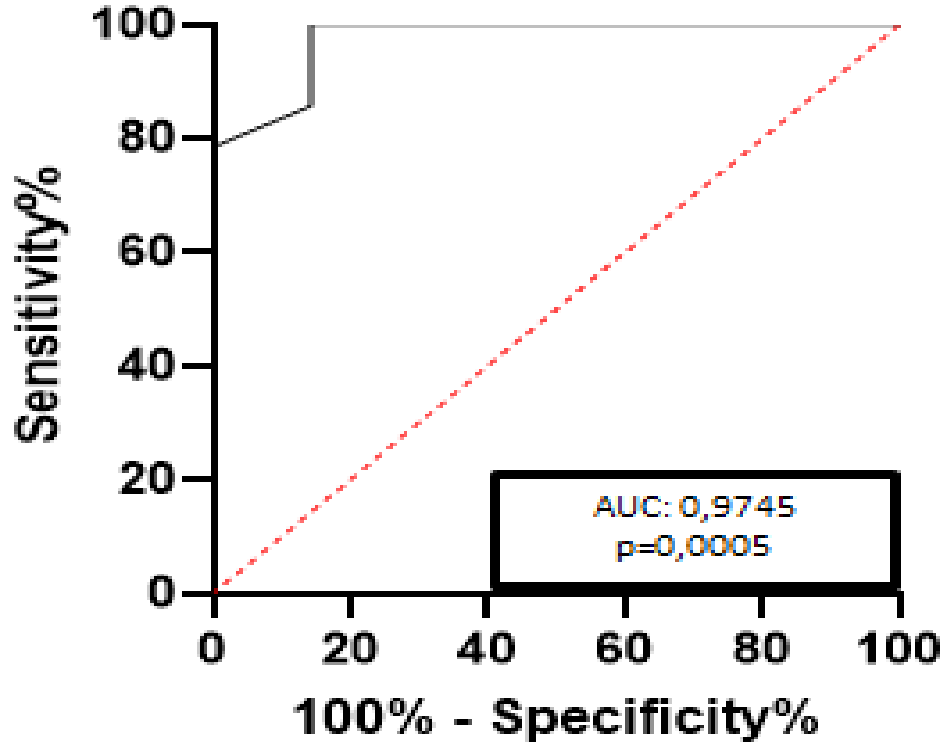
Şekil 4.18. CK-MB değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi

Parvovirüs grubu CRP değeri günler arası karşılaştırılmasında, 0.gün $2,3 \pm 0,46$ mg/dL, 1.gün $2,35 \pm 0,37$ mg/dL ve 3. gün $2,05 \pm 0,45$ mg/dL idi. Bu değerler tedavi sonu 7.gün ($1,77 \pm 0,25$ mg/dL) değerine nazaran daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmaya bakıldığında ise kontrol grubuna kıyasla ($1,35 \pm 0,3$ mg/dL) parvovirüs grubunun 0.gün, 1.gün ve 3. gün değerlerinden istatistiksel anlamda anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 4.19).



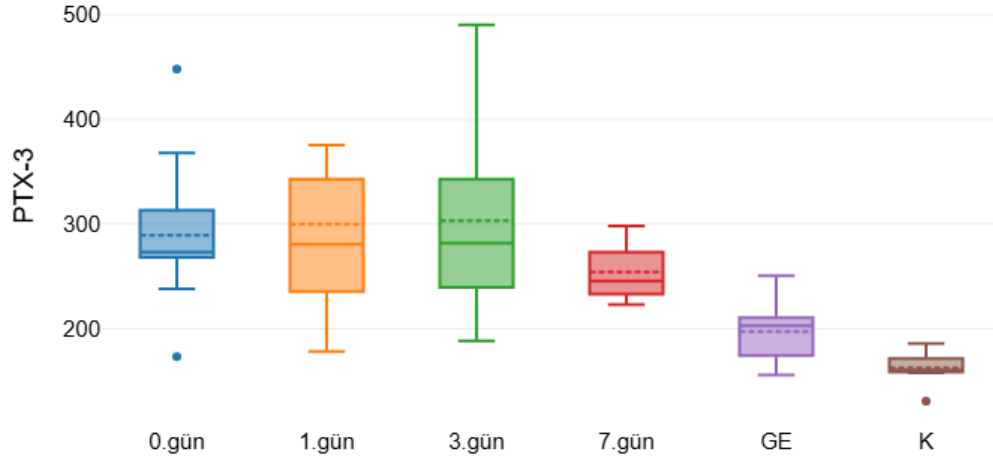
Şekil 4.19. CRP değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması

Hastalıkla ilişkili CRP optimal eşik değeri $>1,635$ mg/dL olarak tespit edilirken, sensitivite %100, spesifisite %85,71 ve AUC 0,9745 olarak gözlendi ($p=0,0005$) (Şekil 4.20)



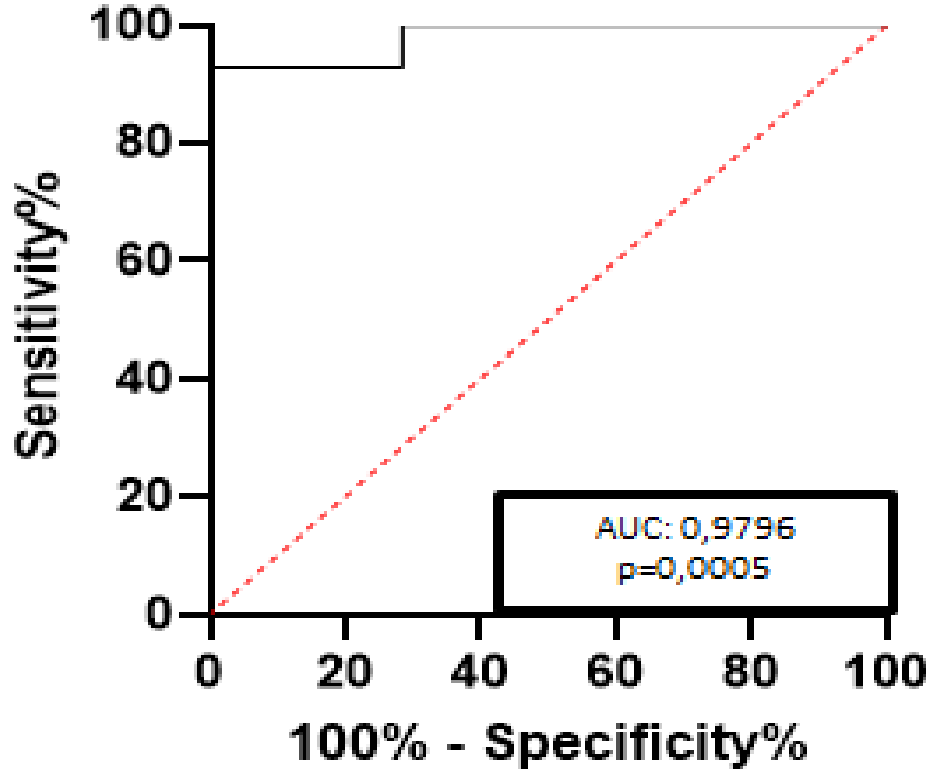
Şekil 4.20. CRP değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi

Parvovirüs grubunda PTX-3 değişimi değerlendirildiğinde 0.gün ($289,25 \pm 63,74$ pg/ml), 1.gün ($299,73 \pm 93,28$ pg/ml) ve 3.günlerde ($254,07 \pm 27,76$ pg/ml) yüksek olduğu, tedavi sonu 7.günde ($254,07 \pm 27,76$ pg/ml) ise belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Ayrıca parvovirüsün 0.gün, 1.gün ve 3.günleri kontrol ($162,3 \pm 17,87$ pg/ml) ve gastroenterit grubuna ($196,93 \pm 32,21$ pg/ml) göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 4.21)



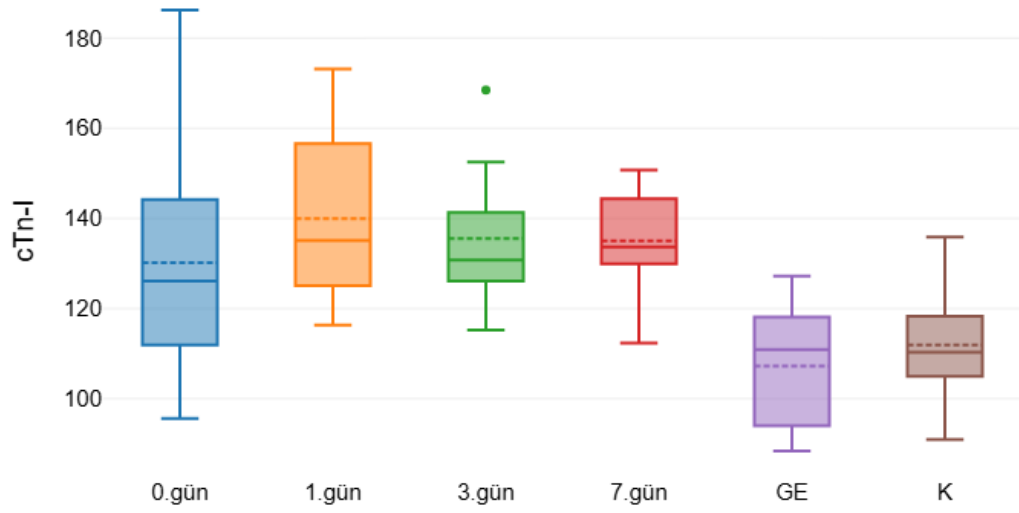
Şekil 4.21. PTX-3 değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırması

PTX-3 hastalıkla ilişkili optimal eşik değeri ROC analizinde $>211,8$ ng/ml olarak tespit edilirken, sensitivite %92,86, spesifisite %100 ve AUC 0,9796 olarak gözlendi ($p=0,0005$) (Şekil 4.22).



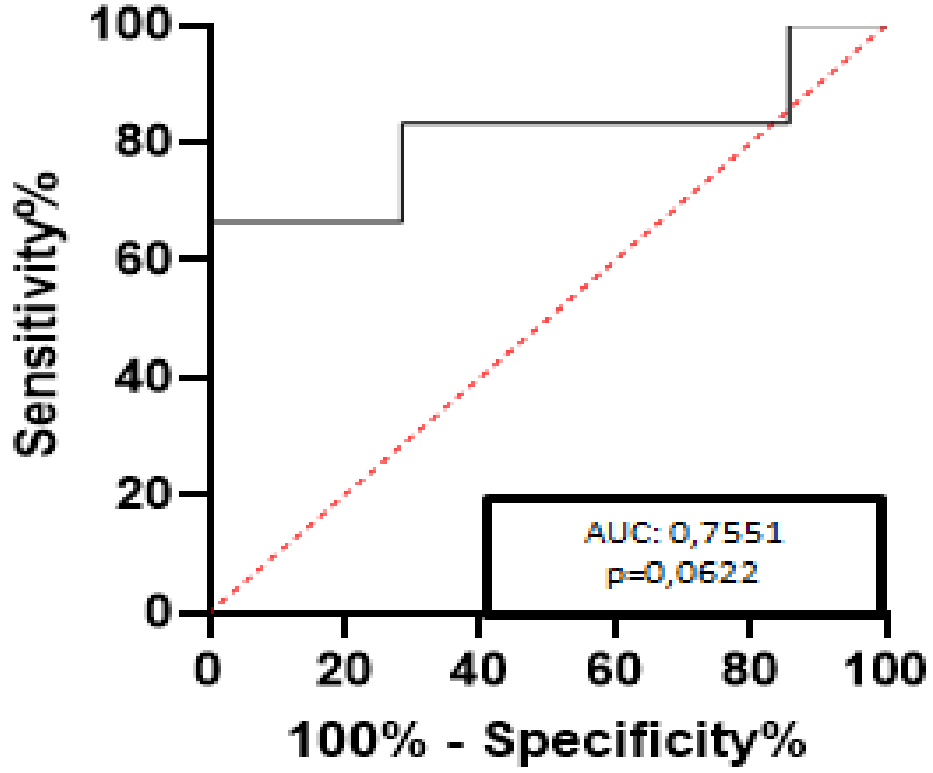
Şekil 4.22. PTX-3 değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi

CPV grubundaki köpeklerde cTn-I düzeyleri, 0. günde $130,17 \pm 26,54$ ng/L iken, 1. günde $139,94 \pm 19,25$ ng/L'ye yükselmiş, 3. ve 7. günlerde ise sırasıyla $135,5 \pm 16,54$ ng/L ve $135,04 \pm 13,43$ ng/L olarak seyretmiştir. Bu değerler, enfeksiyonun ilk günlerinde troponin düzeylerinde artış eğiliminin olduğunu, ancak bu artışın 3. ve 7. günlerde nispeten stabil kaldığını göstermektedir. Ayrıca cTn-I düzeyleri parvovirüs grubunda kontrol grubuna ($111,95 \pm 14,52$ ng/L) ve gastroenterit grubuna ($107,24 \pm 15,26$ ng/L) kıyasla göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. cTn-I değerlerinin CPV günleri ve gruplar arası karşılaştırılması

Hastalıkla ilişkili cTnI optimal eşik değeri $>139,7\text{ng/L}$ olarak tespit edilirken, sensivite %42,86, spesifite %100 ve AUC 0,7551 olarak gözlendi ($p=0,0622$) (Şekil 4.24)



Şekil 4.24. cTnI değerinin hastalıkla ilişkili ROC analizi

Biyobelirteç değerlerinin iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalarda karşılaştırması Çizelge 4.14’de verilmiştir. CK-MB düzeyleri zamanla her iki grupta da azalmış, ancak ölen grupta 3. gün değerleri daha yüksek kalmıştır. CRP ve PTX-3 değerleri 3. günde ölenlerin iyileşenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. İyileşen köpeklerde ise bu iki belirteç zamanla düşüş göstermiştir.

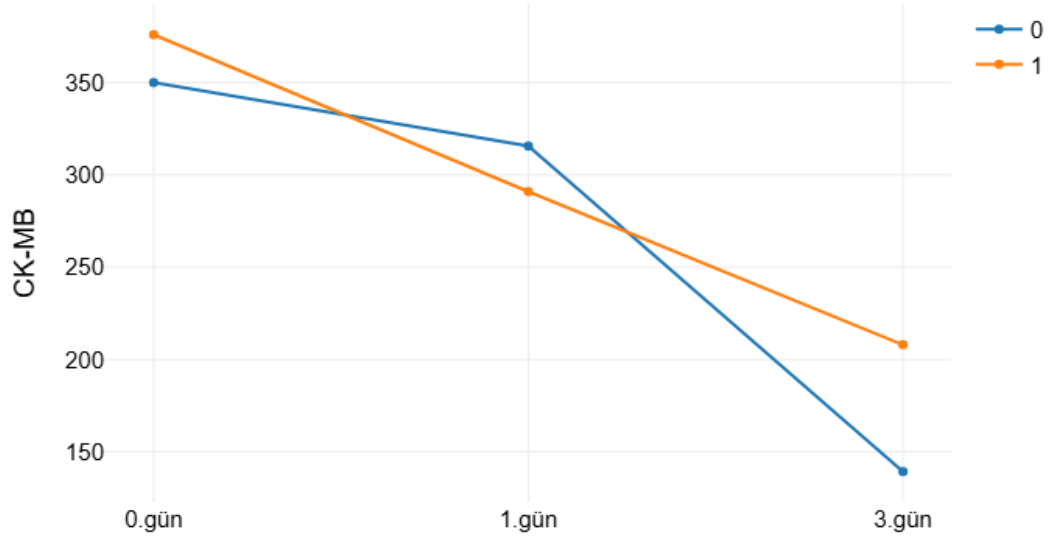
Çizelge 4.14. Biyobelirteç değerlerinin iyileşen (n=7) ve ölen (n=7) hastalarda karşılaştırması

	Sonuç	Ortalama ± Standart Sapma		
		0.gün	1.gün	3.gün
CK-MB (ng/ml)	İyileşen	350±266,54	315,71±168,01	139,29±65,26
	Ölen	395,57±104,22	341,4±225,46	208±38,18
CRP (mg/dL)	İyileşen	2,46±0,52	2,32±0,46	1,81±0,26 ^A
	Ölen	2,14±0,35	2,39±0,26	2,61±0,11 ^B
PTX-3 (pg/ml)	İyileşen	263,36±51,28	266,93±65,71	266,54±70,44 ^A
	Ölen	315,14±67,88	338±111,51	388,83±88,61 ^B
cTn-I (ng/l)	İyileşen	123,29±21	138,3±16,44	137,31±18,19
	Ölen	138,2±31,9	142,24±24,54	129,17±9,99

(CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band, CRP: c- reaktif protein, PTX-3: Pentraksin-3, cTn-I: Troponin- I)

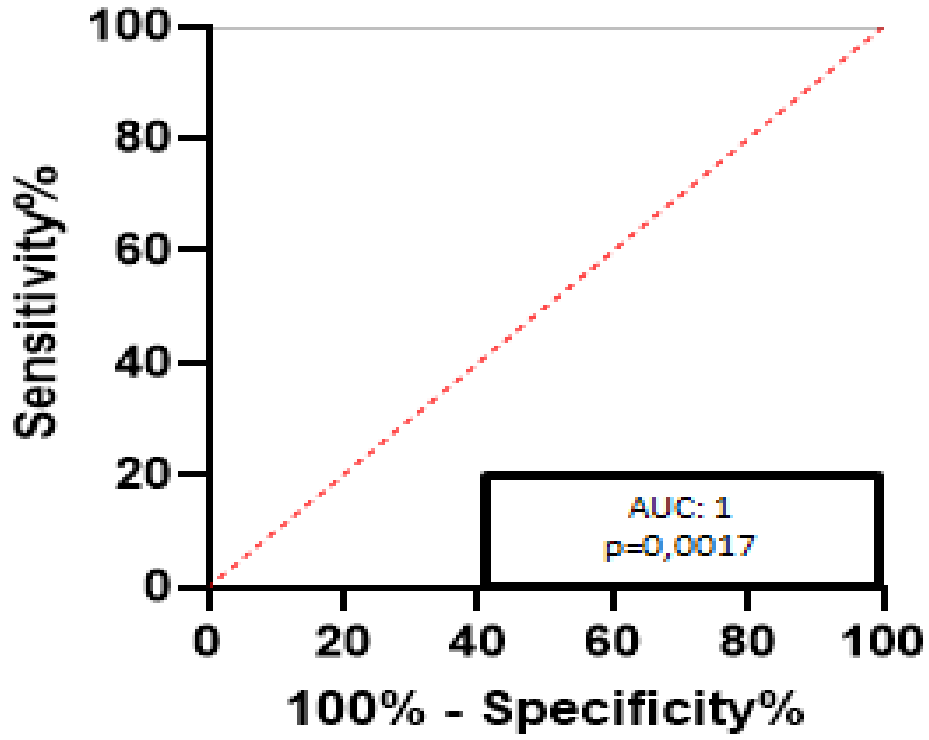
Sütunların aynı parametrelerdeki farklı harfler istatistiksel farklılığa işaret eder. (p< 0,05)

CK-MB düzeyleri, iyileşen grupta 0. günden ($350 \pm 266,54$ ng/ml) 3. güne ($139,29 \pm 266,54$ ng/ml) kadar anlamlı bir düşüş eğilimi göstermiştir. Buna karşın ölen köpeklerde CK-MB seviyeleri daha yüksek seyretmiş ve 3. günde $208 \pm 38,18$ ng/ml ile iyileşenlere ($139,29 \pm 65,26$ ng/ml) göre belirgin şekilde yüksek kaldığı gözlenmiştir (Şekil 4.25).



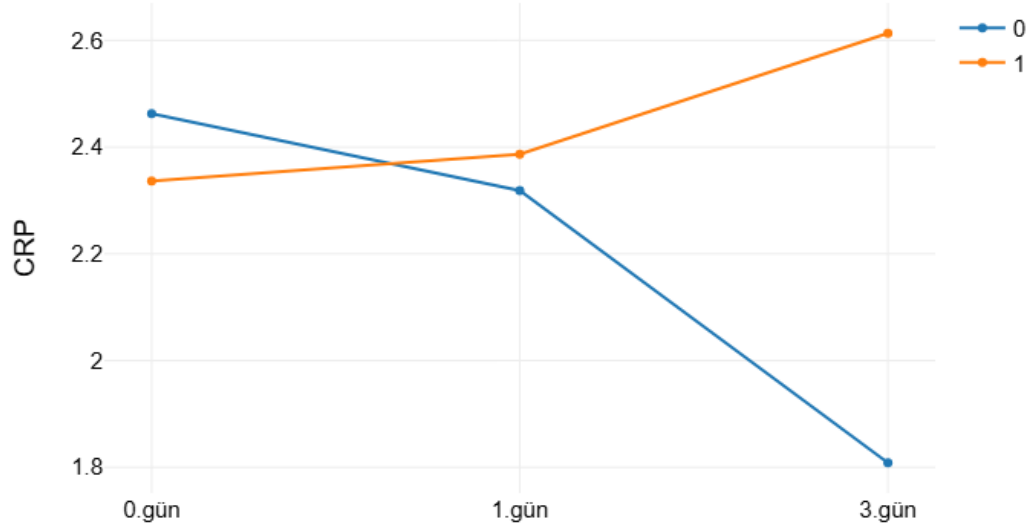
Şekil 4.25. CKMB değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)

Ölümlle ilişkili CK-MB eşik değeri optimal $>186,5$ ng/ml olarak tespit edilirken, sensivite %100, spesifite %100 ve AUC 1 olarak gözlendi ($p=0,0017$). CK-MB düzeylerinin yüksekliğinin parvovirüs enfeksiyonu ile ilişkili tanısal değeri çok yüksek olduğunu göstermiştir. (Şekil 4.26).



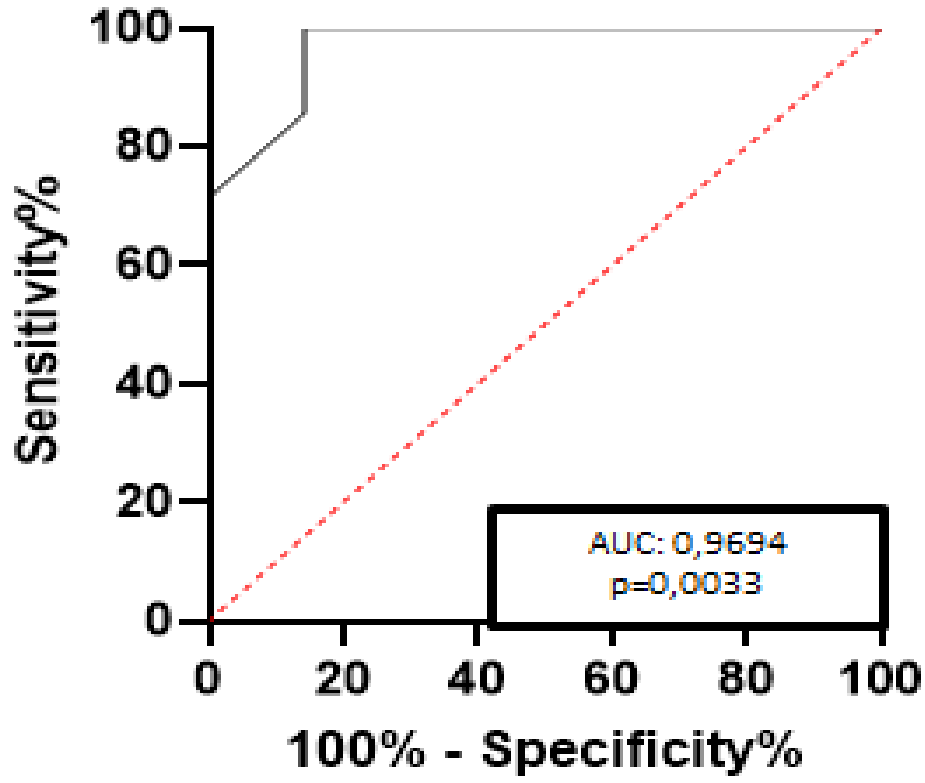
Şekil 4.26. CK-MB değerlerinin ölümle ilişkili ROC analizi

CRP değerleri açısından, iyileşenlerde 0.gün $2,46 \pm 0,52$ mg/dL olan değer, 3.güne ($1,81 \pm 0,26$ mg/dL) kadar kademeli biçimde bir azalma gözlenmiştir. İyileşen ölen durumuna bakıldığında tüm günlerde iyileşenlerin ölenlere nazaran daha düşük seyrettiği, özellikle 3.gün ölen hayvanların CRP değerleri $2,61 \pm 0,11$ mg/dL, iyileşenlere kıyasla ($1,81 \pm 0,26$ mg/dL) daha yüksek olduğu istatiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p < 0,05$) (Şekil 4.27).



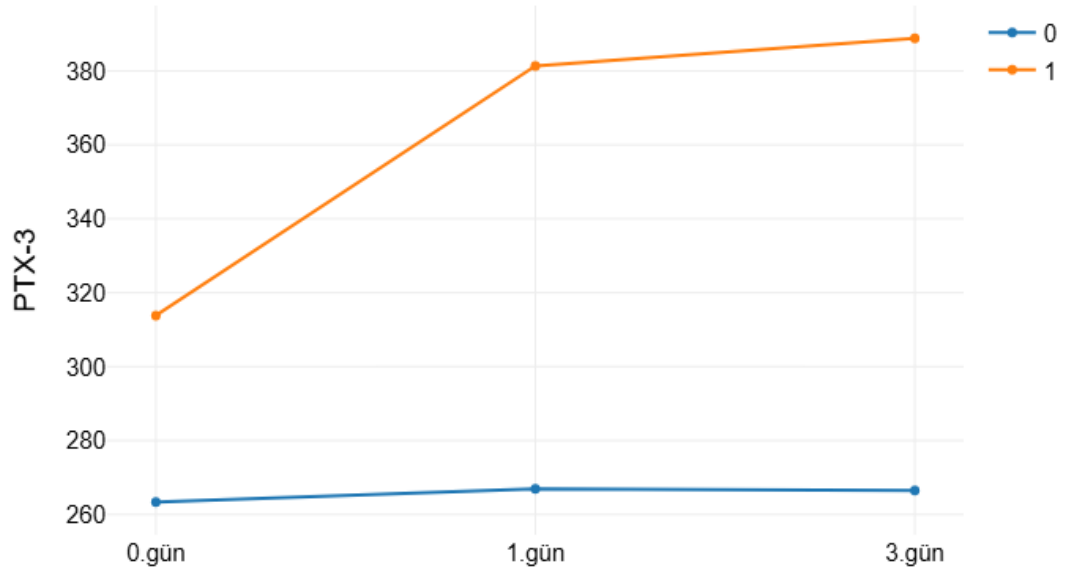
Şekil 4.27. CRP değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)

Ölümle ilişkili CRP eşik değeri optimal $>1,695$ mg/dL olarak tespit edilirken, sensivite %100, spesifite %85,71 ve AUC 0,9694 olarak gözlendi ($p=0,0033$) (Şekil 4.28).



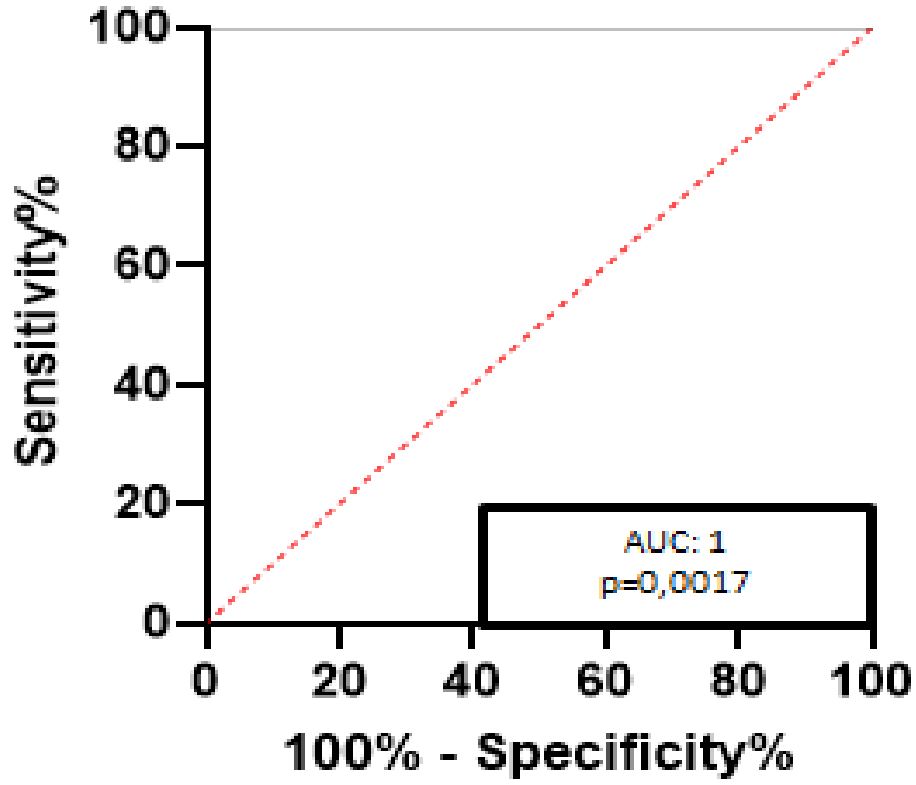
Şekil 4.28. CRP değerinin ölümle ilişkili ROC analizi

PTX-3 parametrelerinde iyileşen parvovirüs grubunda 0.gün ($263,36 \pm 51,28$ pg/ml), 1.gün ($266,93 \pm 65,71$ pg/ml) ve 3.gün ($266,54 \pm 70,44$ pg/ml) değerleri günler arasında stabil devam etmiştir. Ölen hayvanlarda ise özellikle 3.gün değerleri ($388,83 \pm 88,61$ pg/ml) iyileşenlere göre daha yüksek olması istatistiksel anlam ifade ettiği görülmektedir ($p < 0,05$) (Şekil 4.29).



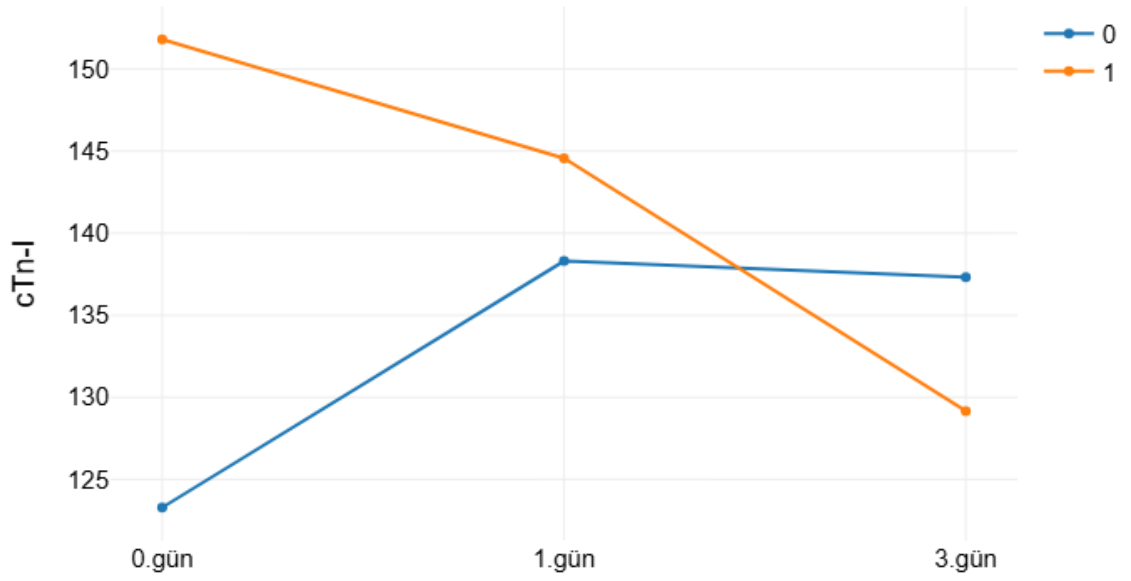
Şekil 4.29. PTX-3 değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)

Ölümle ilişkili PTX-3 eşik değeri optimal >228 pg/ml olarak tespit edilirken, sensitivite %100, spesifite %100 ve AUC 1 olarak gözlendi ($p=0,0017$) (Şekil 4.30).



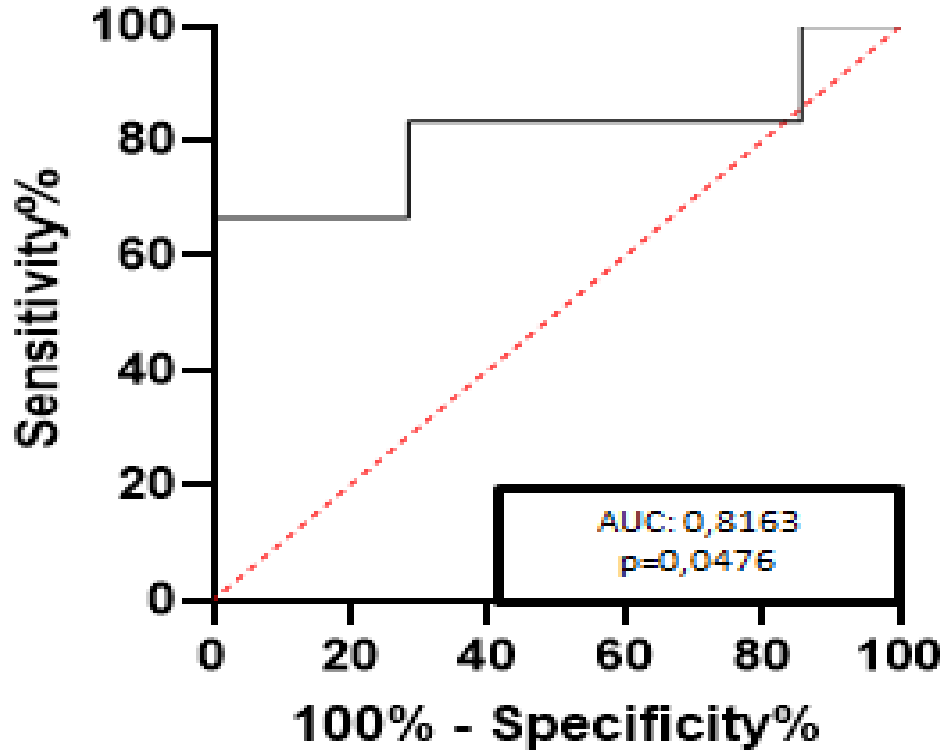
Şekil 4.30. PTX-3 değerinin ölümlle ilişkili ROC analizi

cTn-I parametresinde ise ölen ve yaşayan hayvanlardaki farklar diğer parametrelere göre daha az belirgin olduğu gözlemlendi. Ölenlerde 0. gün değerleri biraz daha yüksek olup (sırasıyla $138,2 \pm 31,9$ ve $123,29 \pm 21$ ng/L), 3. günde ise düşüş gösterdiği tespit edildi ($129,17 \pm 9,99$ ng/L) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. cTn-I değerlerinin iyileşen ve ölen hastalardaki değişimi. (0:iyileşen, 1:ölen)

Ölümle ilişkili cTn-I eşik değeri optimal $>125,2$ ng/L olarak tespit edilirken, sensitivite %71,43, spesifite %85,71 ve AUC 0,8163 olarak gözlendi ($p=0,0476$) (Şekil 4.32).



Şekil 4.32. cTn-I değerinin ölümlle ilişkili ROC analizi

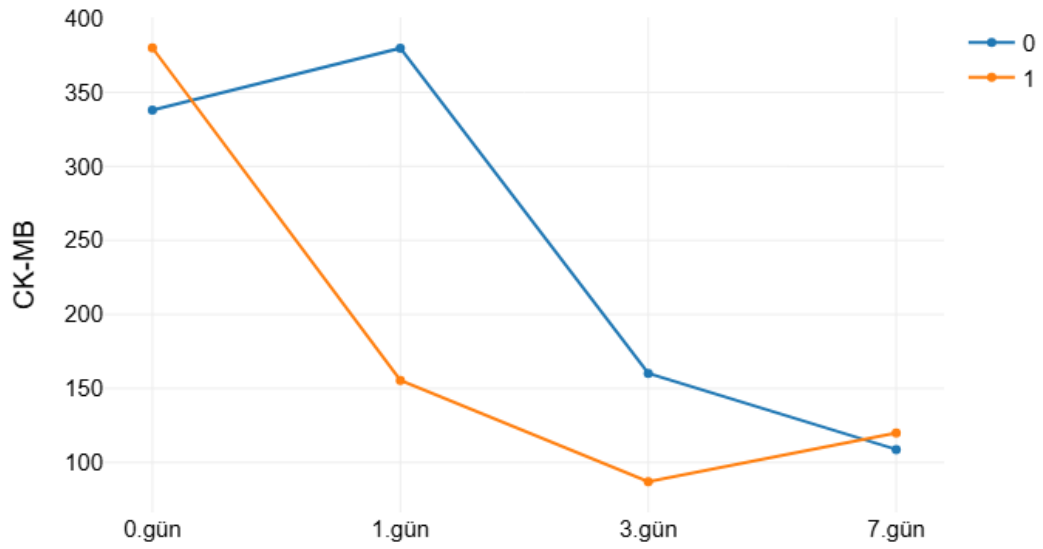
CK-MB, CRP, PTX-3 ve cTn-I parametrelerinin sepsis gelişen gelişmeyen durumlarına göre karşılaştırılması Çizelge 4.15’de verilmiştir. CK-MB değerlerinde 0.gün sepsis gelişen hayvanların yüksek gözlendiği ve ilerleyen günlerde bu değerlerin dinamik seyrettiği tespit edilmiştir. Sepsis gelişenlerde ise zamanla düşmeler görülmüştür. cTn-I parametresinde sepsis gelişen hayvanlarda 0.günde diğer günlere nazaran yüksek seyrettiği, ancak gruplar arası belirgin farkların oluşmadığı görüldü. PTX-3 düzeyleri sepsisli köpeklerde 3. günde artış göstermiştir. Sepsis olmayan hayvanlarda ise PTX-3 seviyeleri genel olarak stabil seyretmiştir. CRP düzeylerinde ise her iki grupta da günler bazında benzer dağılım gösterirken, 7.gün bu değerlerin düştüğü tespit edildi.

Çizelge 4.15. Biyobelirteçlerin sepsis durumu karşılaştırılması

	Sepsis	Ortalama ± Standart Sapma			
		0.gün	1.gün	3.gün	7.gün
CK-MB (ng/ml)	Yok	338,38±220,45	410±167,18	172,67±66,82	108,8±78,69
	Var	418,67±165,18	209,4±148,62	118,33±55,37	120±130,11
CRP (mg/dL)	Yok	2,32±0,36	2,33±0,36	2,02±0,43	1,86±0,22
	Var	2,27±0,6	2,38±0,42	2,1±0,54	1,53±0,16
PTX-3 (pg/ml)	Yok	291,44±42	308,94±111,97	284,67±77,9	256,5±28,59
	Var	286,33±89,86	285±60,99	331,08±28,59	248±35,36
cTn-I (ng/l)	Yok	117,26±20,69	140,16±23,11	132,39±14,59	135,87±16,35
	Var	145,22±25,92	139,39±14,75	139,4±20,24	132,97±1,03

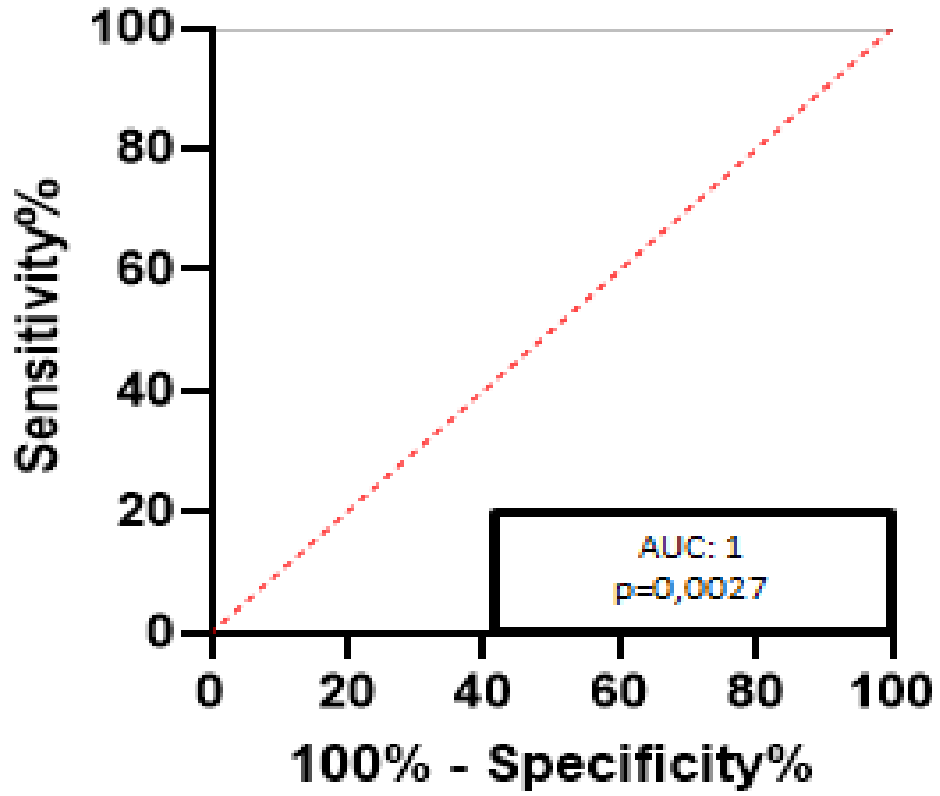
(CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band, CRP: c- reaktif protein, PTX-3: Pentraksin-3, cTn-I: Troponin- I)

Sepsis varlığında CK-MB 0. gün değerleri ($418,67 \pm 165,18$ ng/ml), sepsis olmayanlara ($338,38 \pm 220,45$ ng/ml) göre daha yüksekti. Ancak zamanla bu değerlerin sepsis grubunda daha belirgin bir düşüş gösterdiği (3. gün: $118,33 \pm 55,37$ ng/ml; 7. gün: $120 \pm 130,11$ ng/ml), sepsis olmayan grupta ise daha stabil ve kontrollü bir azalma olduğu (3. gün: $172,67 \pm 66,82$ ng/ml; 7. gün: $108,8 \pm 78,69$ ng/ml) gözlemlendi (Şekil 4.33).



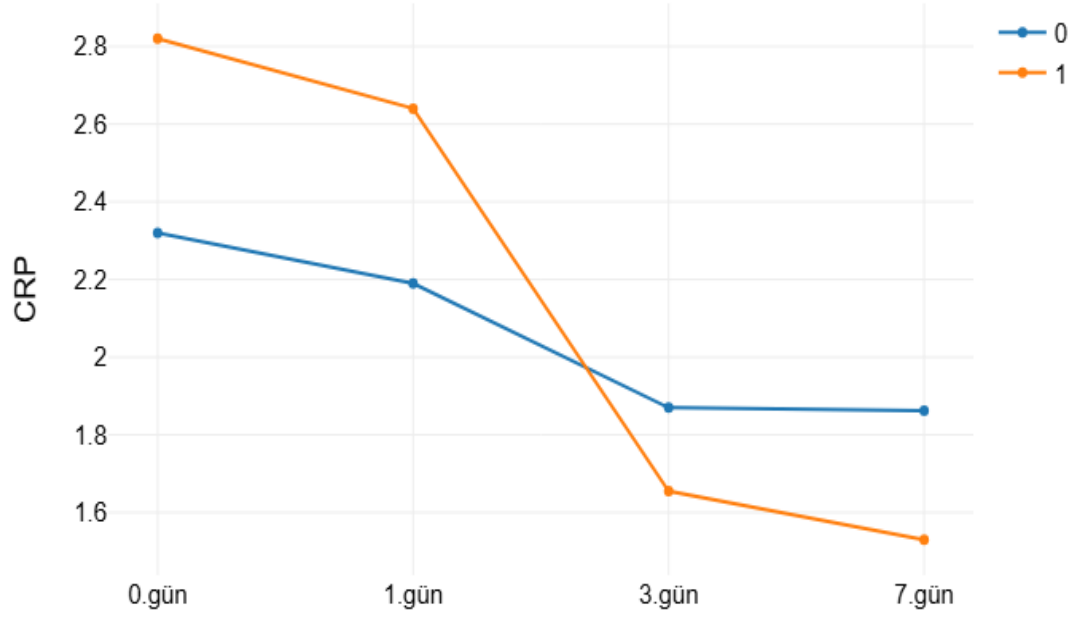
Şekil 4.33. CK-MB değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi

Ayrıca sepsis ile ilişkili CK-MB değerine bakıldığında, eşik değeri optimal $>186,5$ ng/L olarak tespit edilirken; sensitivite %100, spesifite %100 ve AUC 1 olarak gözlemlendi ($p=0,0027$) (Şekil 4.34).



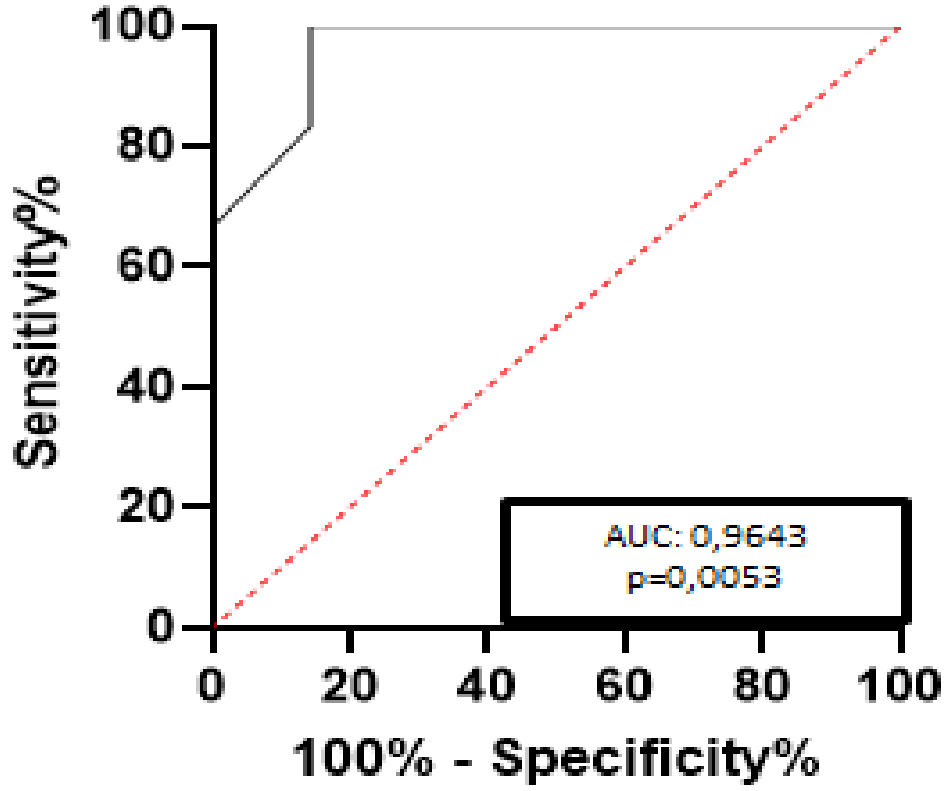
Şekil 4.34. Sepsis ile ilişkili CKMB değerlerinin ROC analizi

Sepsis gelişen hayvanların CRP düzeyleri 0.gün ($2,32 \pm 0,36$ mg/dL) ve 1.gün ($2,33 \pm 0,36$ mg/dL), 3.günde ($2,02 \pm 0,43$ mg/dL) hafif düşmelerin gözlenmiştir. 7.günde bu değerlerin ($1,86 \pm 0,22$ mg/dL) daha belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Sepsisi olan hayvanlarda 1.gün ($2,38 \pm 0,42$ mg/dL). diğer günlere nazaran daha yüksek seyrettiği, ancak sepsis geçirmeyenlerle arasında fark saptanmadığı gözlemlendi (Şekil 4.35).



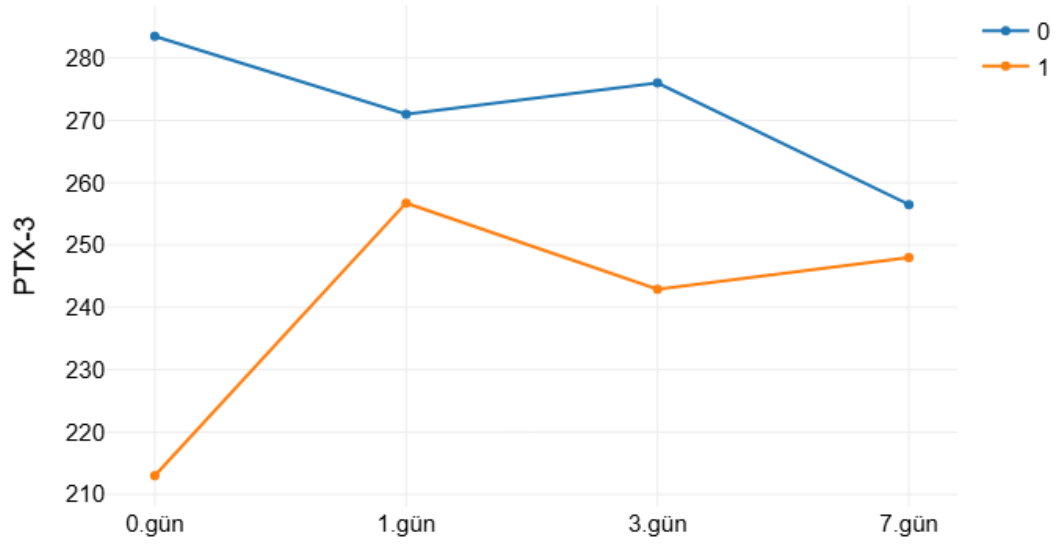
Şekil 4.35. CRP değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi

Ayrıca sepsis ile ilişkili CRP değerine bakıldığında, eşik değeri optimal $>1,695$ mg/dL olarak tespit edilirken; sensitivite %100, spesifite %85,71 ve AUC 0,9643 olarak gözlemlendi ($p=0,0053$) (Şekil 4.36)



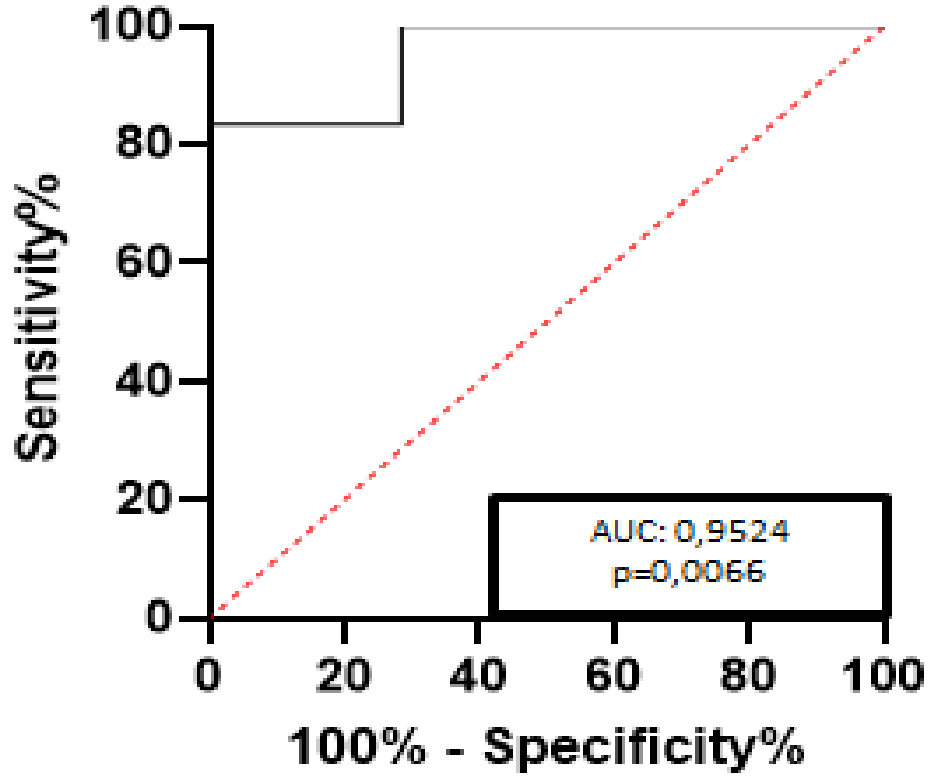
Şekil 4.36. Sepsis ile ilişkili CRP değerlerinin ROC analizi

Sepsis ve sepsis olmayan köpeklerin PTX-3 düzeyleri karşılaştırıldığında, sepsisli köpeklerde PTX-3 düzeyleri 0. günde $286,33 \pm 89,86$ pg/ml olup 1. günde fazla değişiklik göstermemiştir ($285 \pm 60,99$ pg/ml). Sepsis olmayan grupta ise PTX-3 düzeyleri 0. günde $291,44 \pm 42$ pg/ml iken 1. günde belirgin bir artış göstermiştir ($308,94 \pm 111,97$ pg/ml). Ancak takip eden günlerde sepsis olmayan köpeklerde düşme izlenirken (3. gün: $284,67 \pm 77,9$ pg/ml; 7. gün: $256,5 \pm 28,59$ pg/ml), sepsisliler de 3. günde ($331,08 \pm 28,59$ pg/ml) belirgin bir artış saptanmıştır (Şekil 4.37).



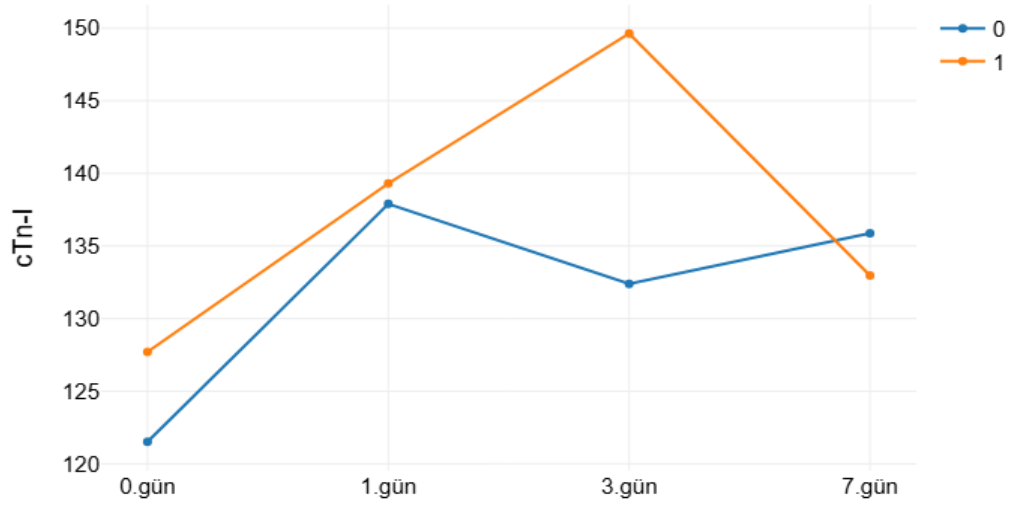
Şekil 4.37. PTX-3 değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi

Ayrıca sepsis ile ilişkili PTX-3 değerine bakıldığında, eşik değeri optimal $>219,3$ pg/ml olarak tespit edilirken; sensitivite %83,33, spesifite %100 ve AUC 0,9524 olarak gözlemlendi ($p=0,0066$) (Şekil 4.38)



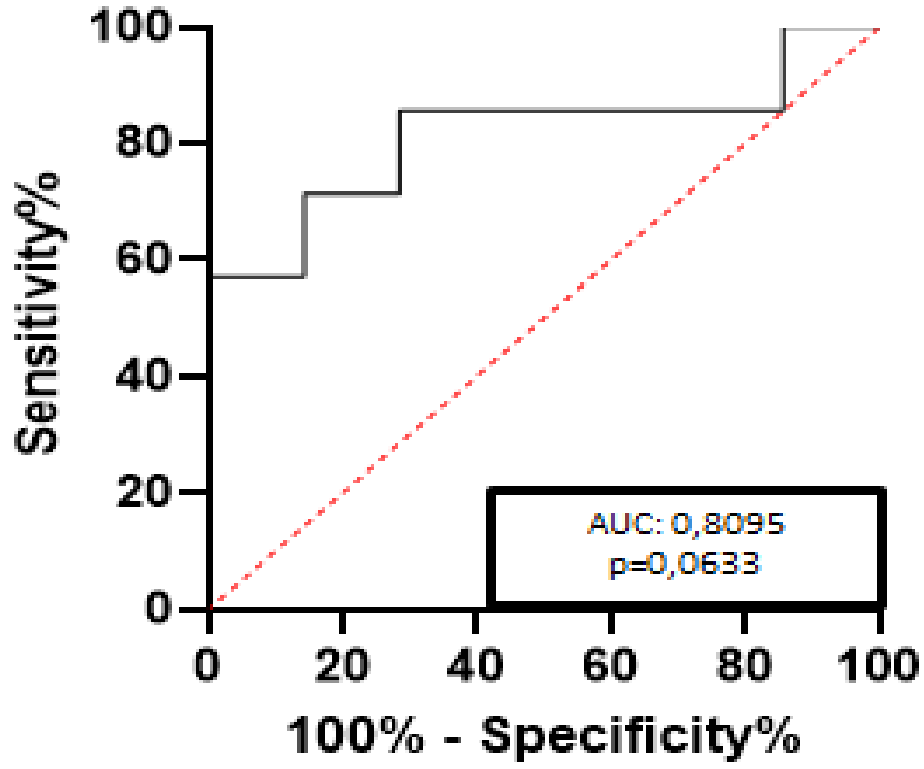
Şekil 4.38. Sepsis ile ilişkili PTX-3 değerlerinin ROC analizi

cTn-I düzeyleri sepsis olmayan köpeklerde 0.gün ($117,26 \pm 20,69$ ng/l) değerleri sepsis olanlara göre ($145,22 \pm 25,92$ ng/l) daha düşüktü. Sepsis gelişen köpeklerin 3.gün ($139,4 \pm 20,24$ ng/l) ve 7.gün ($132,97 \pm 1,03$ ng/l) cTn-I değerleri git gide düştüğü dikkat çekti (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. cTn-I değerinin sepsis olan (0) ve olmayan (1) hastalardaki tedavi değişimi

Sepsisle ilişkili cTn-I değerine bakıldığında, eşik değeri optimal >140 ng/l olarak tespit edilirken; sensitivite %66,67, spesifite %100 ve AUC 0,8095 olarak gözlendi ($p=0,0663$) (Şekil 4.40)



Şekil 4.40. Sepsis ile ilişkili cTn-I değerlerinin ROC analizi

0.gün biyobelirteçlerin korelasyonları Çizelge 4.16’da sunulmuştur. Çalışmada 0.gün ölçümlerine göre PTX-3 ile CK-MB, CRP ve cTnI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.16. 0.gün biyobelirteçlerin korelasyonu

		PTX.0g	CKMB.0g	CRP.0g	cTnI.0g
PTX.0g	r	1	0,378611	-0,43805	0,213802
	p		0,181908	0,117201	0,462984
CKMB.0g	r		1	-0,2147	0,098759
	p			0,461062	0,736953
CRP.0g	r			1	-0,04591
	p				0,876166
cTnI.0g	r				1
	p				

1.gün biyobelirteçlerin korelasyonları Çizelge 4.17’de sunulmuştur. Çalışmada 1.gün ölçümlerine göre PTX-3 ile CK-MB, CRP ve cTnI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.17. 1.gün biyobelirteçlerin korelasyonu

		PTX.1g	CKMB.1g	CRP. 1g	cTnI.1g
PTX.1g	r	1	0,520404	0,009703	-0,40433
	p		0,100769	0,976124	0,192356
CKMB.1g	r		1	-0,2536	-0,3401
	p			0,426414	0,279399
CRP. 1g	r			1	0,404419
	p				0,170485
cTnI.1g	r				1
	p				

3.gün biyobelirteçlerin korelasyonları Çizelge 4.18’de sunulmuştur. PTX-3 değeri ile CRP arasında ($r=0,718$, $p=0,029$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bunun dışında, PTX-3 ile CK-MB ve cTnI; diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4.18. 3.gün biyobelirteçlerin korelasyonu

		PTX.3g	CKMB.3g	CRP. 3g	cTnI.3g
PTX.3g	r	1	0,19698	0,717696*	-0,18723
	p		0,611465	0,029473*	0,629543
CKMB.3g	r		1	0,243444	-0,30111
	p			0,527904	0,431056
CRP. 3g	r			1	-0,19564
	p				0,588047
cTnI.3g	r				1
	p				

*istatistiksel farklılığa işaret eder(*p < 0,05)

7.gün biyobelirteçlerin korelasyonları Çizelge 4.19’da sunulmuştur. Çalışmada 7.gün ölçümlerine göre PTX-3 ile CK-MB, CRP ve cTnI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (p> 0,05).

Çizelge 4.19. 7.gün biyobelirteçlerin korelasyonu

		PTX.7g	CKMB.7g	CRP. 7g	cTnI.7g
PTX.7g	r	1	0,502177	-0,60701	-0,07666
	p	0	0,250775	0,148341	0,870245
CKMB.7g	r		1	-0,3353	-0,27738
	p		0	0,462224	0,547016
CRP. 7g	r			1	0,214335
	p			0	0,644433
cTnI.7g	r				1
	p				0

0.gün PTX-3 ile WBC, NEU, RBC, HCT ve PLT değerlerinin korelasyonu Çizelge 4.20’de verilmiştir. 0.gün RBC ile HCT değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,975$, $p < 0,000001$).

Çizelge 4.20. PTX-0.günleri ile WBC, NEU, RBC, HCT ve PLT değerlerinin 0.günlerinin korelasyonu

		PTX.0g	WBC 0.gün	NEU 0.gün	RBC 0.gün	HCT 0.gün	PLT 0.gün
PTX.0g	r	1					
	p	0					
WBC 0.gün	r	0,086473	1				
	p	0,778792	0				
NEU 0.gün	r	-0,41001	-0,10627	1			
	p	0,145388	0,729704	0			
RBC 0.gün	r	-0,10571	-0,09255	0,146373	1		
	p	0,719109	0,763642	0,617554	0		
HCT 0.gün	r	-0,04283	-0,12821	0,128599	0,975308**	1	
	p	0,884419	0,676376	0,661285	0,0003	0	
PLT 0.gün	r	0,389671	0,269093	-0,03682	0,228725	0,325343	1
	p	0,168432	0,373988	0,900544	0,431556	0,256354	0

*istatistiksel farklılığa işaret eder. (**p< 0,001)

0.gün PTX-3 ile TG, CHOL, ALP, GGT, LDH, ALT, AST, CREA ve BUN değerlerinin korelasyonu izelge 4.21’de verilmiştir.

Biyokimyasal parametrelerin kendi aralarındaki bazı önemli korelasyonlara bakıldığında, CHOL ile LDH arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r = 0,59$; $p = 0,022$). Benzer şekilde, AST ile GGT arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,71$; $p = 0,003$). Ayrıca, BUN ile CHOL arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttur ($r = 0,52$; $p = 0,047$).



Çizelge 4.21. PTX-3 ile TG, CHOL, ALP, GGT, LDH, ALT, AST, CREA ve BUN 0.gün değerlerinin korelasyonu.

		PTX0.gün	TG0.gün	CHOL0.gün	ALP0.gün	GGT0.gün	LDH0.gün	ALP0.gün	AST0.gün	Cr0.gün	BUN0.gün
PTX0.gün	r	1									
	p										
TG0.gün	r	-0,05	1								
	p	0,872									
CHOL0.gün	r	-0,09	0,42	1							
	p	0,747	0,119								
ALP0.gün	r	0,26	0,1	-0,12	1						
	p	0,348	0,712	0,659							
GGT0.gün	r	0,44	-0,34	0,4	-0,16	1					
	p	0,1	0,22	0,144	0,568						
LDH0.gün	r	-0,09	0,24	0,59	-0,07	0,26	1				
	p	0,737	0,392	0,022*	0,806	0,352					
ALP0.gün	r	0,12	-0,09	-0,17	-0,04	0,01	0,01	1			
	p	0,682	0,761	0,546	0,881	0,97	0,979				
AST0.gün	r	0,47	-0,25	0,05	-0,29	0,71	0,03	-0,04	1		
	p	0,079	0,361	0,872	0,296	0,003*	0,918	0,894			
Cr0.gün	r	-0,02	-0,2	0,05	-0,07	0,14	0,14	0,39	-0,18	1	
	p	0,944	0,474	0,852	0,809	0,607	0,623	0,146	0,511		
BUN0.gün	r	-0,18	0,5	0,52	-0,09	-0,2	0,28	-0,5	-0,39	0,22	1
	p	0,511	0,057	0,047*	0,752	0,479	0,316	0,06	0,145	0,438	

*istatistiksel farka işaret eder(*p< 0,05, **p< 0,001)

5. TARTIŞMA

Köpek parvovirüs enfeksiyonu, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülen, yüksek bulaşıcılık ve mortalite oranlarına sahip viral bir hastalıktır (Kocatürk vd., 2014). Literatürde Doberman Pinscher, Rottweiler, Sibirya kurdu ve Alman çoban köpeği gibi büyük; Terriyer, Toy Poodle, Beagle ve Pomeranian gibi küçük ırklar hastalığa predispoze olabileceği belirtilmiştir (Goddard ve Leiwetz, 2010; Schoeman vd., 2013). Aktaş vd., (2011) Erzurum yöresinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, Kangal ve melez ırk köpeklerde hastalık prevalansını yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan diğer araştırmalarda da Türk çoban köpekleri ile melez ırkların parvovirüs enfeksiyonuna yatkınlığı vurgulanmıştır (Ulaş,2015; Gülersoy vd., 2020; Koral, 2021). Çalışmamızda araştırmacıların bildirdiklerine benzer bulgular elde edilmiş olup, hastalığın en sık gözlenen Aksaray Malaklısı (n=10) ve melez ırkı köpekler (n=8) olmuştur. Çalışmanın yürütüldüğü Aksaray ilinde malaklı ve yerel ırklarının öne çıkmasının olası nedenleri; bu ırkların yüksek popülasyon yoğunluğuna sahip olması, hijyen koşullarından yoksun ortamlarda barınma, başıboş enfekte sokak köpekleriyle temas, yetersiz aşılama ve olası genetik yatkınlık gibi faktörler olabileceği düşünülmüştür.

Hastalığın her iki cinsiyette ve her yaşta gözlemlendiği bilinmektedir. Ulaş (2015) yaptığı bir çalışmada, çalışma grubunda parvovirüs pozitif köpeklerin dağılımını 19 erkek ve 16 dişi, Koral (2021) 11 erkek 9 dişi; Özkurşun (2024) ise 7 erkek 3 dişi köpek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise dişi köpeklerin sayıca erkek köpeklerden daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu durum, dişi köpeklerin genellikle damızlık olarak tercih edilmesi, üretim amaçlı daha uzun süre elde tutulması veya sahiplenme tercihlerindeki farklılıklar gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın, erkek köpeklerin daha erken yaşta elden çıkartılması veya sahipsiz bırakılmaları gibi hususlar, çalışmaya dahil edilme oranını azaltmış olabilir.

Parvovirüs enfeksiyonu 6 haftalıktan 6 aylığa kadar olan yavrularda daha sık görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Markovich vd., 2012). Birçok araştırmacı tarafından çalışmalarda Parvovirüs çalışmalarında hastalıktan etkilenen köpeklerin ortalama yaş aralığını 3 ila 6 aylık olduğunu tespit etmişlerdir (Başbuğ

vd., 2020; Ballıtaş ve Aypak, 2021; Koral, 2021). Çalışmamızda hastalıktan etkilenen köpeklerde ortalama yaşı 1 ay 29 gün olduğu ve ölen köpeklerin yaş ortalamasının yaşayanlara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Erken yaşta ve düşük vücut ağırlığına sahip yavru köpeklerin, bağışıklık sisteminin tam olarak gelişmemiş olması ve maternal antikör düzeylerinin yetersiz kalması nedeniyle, hastalığın şiddetini ve mortalite riskinin anlamlı düzeyde arttırmış olabileceği düşünüldü.

Maternal antikörlerin serumdaki konsantrasyonu, yani titresini, CPV enfeksiyonuna karşı duyarlılık düzeyini doğrudan etkilemektedir. Literatürde bu antikörlerin ortalama yarılanma ömrünün 10–12 gün olduğu ve koruyucu düzeydeki titrelerin genellikle doğumdan sonra 6 ila 12 haftalık süre boyunca devam ettiği bildirilmektedir (Greene, 2012). Ancak bu süre içerisinde antikör düzeylerinin kademeli olarak azalması, bir yandan aktif bağışıklık yanıtının oluşmasına olanak tanırken, diğer yandan enfeksiyona karşı duyarlılığın arttığı bir dönem oluşturabilmektedir. Nitekim parvovirüs enfeksiyonunun, maternal antikörlerin yetersiz kaldığı ve aşılamanın henüz yapılmadığı dönemdeki yavru köpeklerde en sık gözlemlendiği bildirilmektedir. (Goddard ve Leisewitt, 2010). Er ve Ok, (2017) yaptığı çalışmada 5 vakanın tek doz aşılı olmasına rağmen köpeklerin parvovirüs enfeksiyonu geçirdiği görülmüştür. Koral, (2021) ise tek doz aşılı hastaların öldüğünü bildirilmişlerdir. Sunulan çalışmamızda tek doz aşılı olan 2 köpeğin tedavi sonucu sağlığına kavuştuğu, birinin 24 saat içinde öldüğü gözlemlendi. Çift doz aşı uygulanan 1 köpeğin ise tedaviye rağmen öldüğü bildirildi. Özellikle anneden yavruya geçen maternal antikörlerin henüz yeterli düzeyde koruma sağlamadığı dönemde yapılan aşılama immun yanıtın oluşturamamasına ve aşı etkinliğinin azalmasına yol açabilmektedir. Benzer şekilde, enfeksiyonun inkübasyon döneminde olduğu ve klinik belirtilerin henüz ortaya çıkmadığı evrede yapılan aşılama; hastalığın ilerlemesini hızlandırarak köpeklerde hastalık gelişimine sebep olabileceği gözlemlendi.

Köpek parvovirüs enfeksiyonu; akut, hemorajik karakterli enterit, şiddetli kusma ve sıvı kaybına bağlı olarak hipovoleminin şekillenebildiği klinik bir tabloya neden olmaktadır. (Goddard ve Leiwetz 2010; Schoeman vd., 2013). Ancak sütten kesilen yavruların gıdaya geçmesi sonucu oluşan ishal, endoparazitler ve *Escherichia coli*,

Clostridium, *Salmonella*, gibi bakteriyel ajanların translokasyonu sonucunda da bu klinik belirtiler oluşabilmektedir (Brown ve Otto, 2008). Ülkemizde hem klinik hem de saha koşullarında en yaygın kullanılan tanı yöntemleri hızlı antijenik tanı kitleridir. Literatürde bu testlerin tanısallık güvenilirliği üzerine yapılan çalışmalar, yüksek spesifite (%80–100) ve değişken düzeyde duyarlılık (%54–90) bildirmektedir (Decaro vd., 2005). Özellikle viral yükün yüksek olduğu akut evrede testin pozitiflik oranı arttığı, bu da klinik semptomlar ile uyumlu vakalarda testin güvenilirliğini desteklemektedir (Dik, 2017). Birçok araştırmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da ticari hızlı antijen kitleri ile parvovirüs pozitifliği tanısını konuldu (Koral, 2021; Ballıtaş ve Aypak, 2021; Gün, 2022). Klinik semptomlarla birlikte değerlendirilerek kullanılan hızlı tanı kitleri, enfekte hayvanların erken dönemde tanılanmasını ve uygun tedavi protokollerinin zamanında başlatılmasını mümkün kılmaktadır. Bu yönüyle hızlı antijen testleri hem tanısallık doğruluğu artırmakta hem de hastalığın yayılımını sınırlamaya katkı sağlamaktadır.

Koral (2021), parvovirüs hastalığında ilk gözlenen klinik bulgularının halsizlik olduğu, ardından kusma ve buna takiben 1-2 gün içerisinde kanlı karakterli bir ishal bildirilmiştir. Sunulan çalışmada da hasta sahiplerinin köpeklerde gözlemlediği ilk klinik belirtinin halsizlik ve kusma olduğu, çok geçmeden ishalin takip ettiği bildirildi. Enfeksiyonun ilk 2-4 günlük inkübasyon süresinde, parvovirüslerin lenfoid dokular üzerinden dolaşıma girerek viremik hale gelir. Vücutta sitokinlerin salınımı tetiklenir. Proinflamatuvar sitokinler merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak halsizlik, iştahsızlık ve ateş gibi sistemik belirtilere neden olur. Takiben, virüs gastrointestinal sisteme ulaşarak özellikle mide ve ince bağırsağın proksimal bölgesinde irritasyon ve motilite bozukluğuna yol açar. Bu da enfeksiyonun ikinci evresinde kusma ile kendini gösterir. Enfeksiyon ilerledikçe virüs ince bağırsak kript epitel hücrelerini enfekte ederek villus atrofisine ve mukozal bütünlüğün bozulmasına neden olur. Bu durum su ve elektrolit emiliminde azalma ve tipik olarak şiddetli ishal tablosu gelişir. Enfeksiyonun seyri sadece klinik bulgularla sınırlı kalmayıp, vücudun hayati fonksiyonlarında da önemli değişikliklere neden olmaktadır. Vücut ısısında yükselmeler, solunum hızı ve nabız sayıları da enfeksiyonun evresi ve sistemik etkilerine bağlı olarak önemli değişiklikler göstermektedir (Harizan vd., 2021). Gün (2022), yaptıkları bir çalışmada vital değerlerin (vücut ısısı, solunum ve nabız sayıları) kontrol ve çalışma grubunda

referans değerlerinde olduğu tespit etmişlerdir. Özkurşun (2024), vücut sıcaklığında bir değişiklik gözlemezken; solunum ve nabız sayısının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da CPV ve GE gruplarının K grubuna nazaran istatistiksel anlamda daha yüksek nabız sayısının olduğu, solunum sayılarının ise CPV grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu tespit edildi. Solunum ve nabız sayılarındaki artış, vücudun hipovolemi, metabolik asidoz ve genel stres gibi durumlara karşı geliştirdiği kompensatuvar mekanizmaların ve sistemik etkilerin bir göstergesi olabilir. Buna karşın hastalığın seyrine bağlı olarak gelişen sıvı kaybı, elektrolit dengesizlikleri ve termoregülasyon bozuklukları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak, vücut sıcaklığının stabil seyretmesine ya da düzensiz dalgalanmalar göstermesine neden olabilir. Ayrıca çalışmamızda sepsis olan hayvanların olmayanlara göre vital değerlerinde artış gözlenmesine karşın, istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Sepsis olgularında vital bulgularda gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı bir patern oluşturmamasının başlıca nedenleri; her bireyin enfeksiyona verdiği immün yanıtın farklılık göstermesi ve sepsis sürecinde vital parametrelerin stabil seyretmek yerine dalgalı bir şekilde ilerlemesidir (Singer vd., 2016). Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, bu değişkenliğin hastalar arası immün yanıt farklılıklarından ve sepsis sürecinin doğasında bulunan fizyolojik dalgalanmalardan kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Virüsün etkisiyle kemik iliğindeki aktif miyeloblastların yıkımı ve gastrointestinal kanalda gelişen inflamatuvar reaksiyon, lökosit ve lenfosit sayılarında belirgin düşüşe neden olmaktadır (Goddard ve Leisewitz. 2010; Schoeman vd., 2013). Koral (2021), yaptığı çalışmada tedavi öncesi WBC değerlerinin ($10,13 \pm 7,69 \times 10^3 \text{mm}^3$), 1.gün ($8,72 \pm 5,19 \times 10^3 \text{mm}^3$) düştüğü, tedavi sonrasında ise bu değerlerin ($13,15 \pm 7,86 \times 10^3 \text{mm}^3$) yükseldiğini tespit etmişlerdir. Gün (2022), çalışmasında da tedavi öncesi WBC değerlerinin, tedavi sonrasında göre daha düşük olduğu bildirildi. Bu bulguların bizim çalışmamızla örtüştüğü gözlemlendi. Tedavi öncesi dönemde WBC değerlerinin düşük seyretmesi, enfeksiyonun akut evresinde kemik iliği baskılanmasının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bağışıklık sisteminin toparlanmaya başlamasıyla birlikte lökosit üretiminin yeniden aktive olması sonucu, tedavi sonrasında WBC değerlerinde belirgin artışların gözlenmesine neden olmuştur. Başbuğ vd., (2020), hayatta kalan köpeklerin, ölenlere nazaran daha yüksek WBC

değerine sahip olduğu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da iyileşen köpeklerde WBC değerlerinin ölenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek olduğu belirlendi. İyileşme sürecindeki hayvanlarda lökosit değerlerinde artışların görülmesi, immün sistemin enfeksiyona karşı geliştirdiği adaptif ve etkin yanıtın önemli bir göstergesi olabilir. Bu durum, konakçı savunma mekanizmalarının başarıyla harekete geçtiğini ve patojen yükünün azaldığını göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda WBC değerlerinin sepsisle ilişkisi incelendiğinde, sepsisin erken tanısında yeterli duyarlılık ve özgülük sağlanamadığı; bu durumun, yalnızca lökosit sayısına dayalı değerlendirmelerin klinik tabloyu tam olarak yansıtamadığını gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, sepsisin doğru ve güvenilir teşhisi için WBC gibi hematolojik parametrelerin yanı sıra, diğer klinik bulgular ve biyobelirteçlerin de birlikte değerlendirilmesi kritik önem taşımaktadır.

Nötrofil, lenfosit ve monosit değerleri başlangıçta (0. gün) referans aralığında bulunmakla birlikte, tedavinin 1. ve 3. günlerinde azalmalar gözlenmiş; tedavinin sonunda ise istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Söz konusu bulguların önceki çalışmalarla uyumlu olması, sonuçların literatürle tutarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Baştan vd., 2013; Başbuğ vd., 2020; Gün, 2022; Korkmaz, 2023). Parvovirüs enfeksiyonu, özellikle hematopoietik progenitör hücrelerin viral replikasyona bağlı olarak zarar görmesi sonucunda, lökosit sayısında belirgin bir azalmaya yol açmaktadır (Ling vd., 2012). Köpeklerde en yaygın lökosit türü olan nötrofiller, patojen mikroorganizmalar, doku hasarı veya diğer inflamatuvar uyaranlara karşı organizmanın ilk savunma hattını oluşturur. Parvovirüs enfeksiyonu sırasında nötrofil sayısında görülen azalma, hem doğuştan gelen immün yanıtın zayıflamasına hem de sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (Hoskins, 2001). Bu bağlamda, tedavi sürecinin sonunda nötrofil, lenfosit ve monosit değerlerinde gözlenen anlamlı artış, bağışıklık sisteminin toparlanmaya başladığını ve hematopoetik faaliyetlerin yeniden aktive olduğunu ortaya koymaktadır.

Köpek parvovirüs enfeksiyonunda gözlenen diğer hematolojik bulgu anemidir. Kemik iliğine kısa süreli baskılanmasına sebep olan parvovirüs, normalde eritropoezinin uzun olmasından kaynaklı anemi durumuna tek başına sebebiyet vermez. Ancak oluşturduğu intestinal harabiyet sonucu eritrosit miktarındaki

düşmeye bağlı, hemotokrit değerini de beraberinde etkilemektedir. Bu durum hastalığın ilerleyen aşamasında gerçekleşebileceği gibi ilk safhalarında da görülebilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Ulaş (2015), yaptığı çalışmada tedavinin başlangıcında eritrosit konsantrasyonunun sağlıklı gruplar ile yakın olduğu, ancak hastalığın ilerleyen aşamalarında azalmasını dikkate değer bulmuşlardır. Yapılan farklı çalışmalarda da eritrosit ve hemoglobin konsantrasyonlarının, 0. günden itibaren sağlıklı köpeklerle kıyasla ilk 24 saat içerisinde aynı sınırlarda olduğunu tespit etmişlerdir (Baştan vd., 2013 ve Akdağ vd., 2014; Gün ve Çitil, 2022). Bizim çalışmamızda sağlıklı köpeklerle kıyasla parvovirüs grubunun 0.günü her iki değerinde düşük olup tedavi süresince artarak devam ettiği ve tedavinin sonunda ise referans değerlerine ulaştığı dikkat çekmiştir. Bu durum enfeksiyonun akut evresinde artan inflamasyon, proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla eritropoezi geçici olarak baskılanmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca şiddetli ishal kaynaklı sıvı kaybı ve olası gastrointestinal kanamalar da eritrosit sayısındaki azalmaya önemli katkıda bulunabilir. Baştan vd., (2013) yaptığı çalışmada hayatta kalmayanların ortalama RBC değerlerini $5,71 \pm 0,42 \times 10^6 /\mu\text{L}$ olduğu bildirilmiştir. Sunulan çalışmamızda ölümle ilişkili RBC değeri benzer şekilde bulunmuştur. Parvovirüs enfeksiyonunun sebep olduğu gastrointestinal sistemdeki mukozal hasar sonucu oluşan kanamalar ve sıvı kayıpları, eritrosit kaybını ve buna bağlı anemiyi artırarak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler. Mortalite ile ilişkilendirildiğinde, düşük RBC değerleri, hem hastalığın şiddetinin hem de hematolojik rezervlerinin yetersizliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu durum, dokulara oksijen taşınmasında azalmaya, organ fonksiyonlarının bozulmasına ve sonuç olarak mortalitenin artmasına yol açabilir. Dolayısıyla, eritrosit sayısındaki belirgin azalma, parvovirüs enfeksiyonunda kötü prognoz ve yüksek mortalite riskinin potansiyel biyobelirteci olabilir.

Sepsis sürecinde, özellikle kapiller disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin artışı eritrositlerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü olumsuz etkileyebilir (Wang vd., 2014). Bu etkiler, eritrositlerin yapısal bütünlüğü ile oksijen taşıma kapasitesinin bozulmasına ve erken yıkıma neden olarak eritrosit sayısında azalmaya yol açabilir. Gülersoy ve Naseri (2022), tarafından yapılan çalışmada, parvovirüs enfeksiyonlu köpeklerde sepsis olan grubun RBC değerlerinin sepsis olmayan gruba kıyasla daha yüksek seyrettiği tespit edilmişlerdir. Bu bulgu, mevcut

çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Parvovirüs enfeksiyonunda gastrointestinal sistem kanamaları veya diğer organlarda kanama odakları oluşabilir. Bu durum da eritrosit kaybını artırır. Sonuç olarak, köpeklerde parvovirüs enfeksiyonuna bağlı sepsis durumunu kemik iliğinde eritropoezin hızlanmasına rağmen, eritrosit sayısında meydana gelen düşüşün artan eritrosit yıkımından dolayı olabilir.

Hematokrit değerleri, ishal ve kusma gibi sıvı kaybına yol açan durumlar sonucu gelişen dehidrasyon nedeniyle artış görülebilir (Mylonakis vd., 2016). Çalışmamızda RBC değerlerinin azalmasına ek olarak, HCT konsantrasyonlarında da benzer yönde bir düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca 0. günde eritrosit sayısı ile hematokrit değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu durum, kırmızı kan hücresi sayısındaki azalmanın kanın kırmızı hücre oranını da paralel olarak düşürmesinden kaynaklanmaktadır. Elde edilen bu bulgular, benzer şekilde CPV ile enfekte köpeklerin hematokrit değerlerinde düşüş bildiren diğer araştırmalarla da uyumluluk göstermektedir (Khare vd., 2020; Ismail vd., 2021; Ogbu vd., 2022; Harizan vd., 2021). Chalifoux vd., (2021) HCT değerlerindeki azalışın, hayatta kalma oranlarının düşmesiyle ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde, 0.gün, 1.gün ve 3. günlerde ölen köpeklerin, yaşayanlara kıyasla daha düşük HCT değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Ölen hayvanlarda hematokrit değerlerinin daha düşük görülmesinin temel nedeni, HCT'nin vücut dokularına oksijen taşıma kapasitesinin önemli bir göstergesi olmasıdır. Çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda, düşük hematokrit seviyelerinin dokulara yetersiz oksijen ulaşmasına neden olduğu ve özellikle gastrointestinal kanamaların bu durumu ağırlaştırarak genel prognozu olumsuz etkilediği gözlemlendi. Gelişen aneminin kalbin oksijen ihtiyacını karşılamak üzere artan iş yüküne bağlı olarak kardiyak strese yol açabileceği ve bu patofizyolojik süreçlerin hastalığın kötü prognozu ile yakından ilişkili olduğu kanısına varıldı.

Şiddetli hipovolemiye bağlı olarak bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması, toksik maddelerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, parvoviral enteritisli köpeklerde ALT, AST ve LDH gibi serum biyokimyasal parametrelerde belirgin artışların dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (Akdağ, 2014; El- Zahar vd., 2019). Koral (2021), yaptığı çalışmada ise ALT ve AST değerlerinde parvovirüs grubunda azalmaları tespit ederken, LDH değerlerinde

artışları tespit etmişlerdir. Çalışmamızda parvovirüs grubu 0.gün AST, ALT ve LDH değerlerinin, kontrol ve gastroenterit grubuna nazaran istatistiksel anlamda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu enzim değerlerindeki artışlar, parvovirüsün doğrudan karaciğer hücrelerine (hepatositlere) yönelik sitotoksik etkisi ile birlikte, enfeksiyona bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, dokularda hipoksi ve bağırsak bariyerinin bozulması sonucu dolaşıma geçen toksinlerin karaciğer üzerinde oluşturduğu hasarlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca çalışmamızın 0.gün parvovirüs grubu hastalarında AST ile GGT değerleri arasındaki pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Her iki enzim de hepatosit ve safra yolu hücre hasarlarında yükseldiğinden, paralel artışları karaciğerin aynı dönemde etkilendiğini göstermektedir. Özellikle AST ve ALT enzimlerinin yükselmesi, hepatosellüler hasarın spesifik biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilirken, LDH değerindeki artış ise genel hücre nekrozu ve doku yıkımını yansıtan daha geniş kapsamlı bir belirteç görevi görmektedir (Kumar vd., 2017). Bu durum, virüsün doğrudan hedef dokular üzerindeki sitopatik etkileri, şiddetli dehidrasyona bağlı hipoperfüzyon ve ikincil bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu toksik metabolitlerin birleşimiyle açıklanabilir. İnce (2017), çalışmasında ALT değerlerinde hasta ve kontrol grubu köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptamamakla birlikte, sadece ölen olgularda ALT değerlerinin oldukça yüksek olduğu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ALT değeri ölen hayvanlarda yaşayanlara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ölen parvovirüs enfeksiyonlu köpeklerde gözlenen yüksek ALT değerleri, enfeksiyonun şiddeti, hepatosellüler yıkımın yaygınlığı ve çoklu sistemik komplikasyonların hastalığın kötü prognozla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Köpek parvovirüs enfeksiyonunda, sistemik organlarda oluşan doku hasarının belirlemede hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler, son derece değerli parametrelerdir. Ancak parvovirüs enfeksiyonu miyokard dejenerasyonlarına da sebep olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda kardiyak biyobelirteçlerin değerlendirilmesinde, hem hastalığın seyrini belirlemekte hem de hasarın patofizyolojisine ışık tuttuğunu belirtmişlerdir (Baştan vd., 2013; Er ve Ok, 2015).

CK-MB özellikle miyokardiyal hasarın saptanmasında duyarlı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Parvovirüs enfeksiyonu geçiren köpeklerde CK-MB seviyelerindeki artışın, kalp kası hücrelerinde meydana gelen subklinik veya klinik düzeydeki dejeneratif değişimleri yansıttığı bildirilmektedir (Yöntem vd., 2017; Kalan, 2024). Bhat vd., (2014), parvovirüs tip-2 ile enfekte köpeklerde CK-MB değerlerinin belirgin şekilde arttığı ve bu yükselişin sadece kalp kası hasarını değil, aynı zamanda bağırsak dokusundaki yoğun inflamasyonda dolaylı bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir. Bölük (2022), yaptığı çalışmada < 3 aylık parvovirüs grubu köpeklerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek CK-MB değerleri tespit etmiştir. Çalışmamızda da bu bulgularla paralel olarak, parvovirüs enfeksiyonu tanısı alan köpeklerde CK-MB konsantrasyonları 0. günde en yüksek seviyede saptanmış, ancak tedavi sürecinin ilerlemesiyle birlikte bu değerlerde progresif bir azalma gözlenmiştir. Çalışmamızda, CK-MB değerlerinin tedavi sürecinin sonunda kontrol grubu seviyelerine kadar gerilemiş olması, parvovirüs enfeksiyonuna bağlı kardiyak hasarın ve miyokardiyal stresin azaldığını düşündürmektedir. Elde ettiğimiz bu bulgu, enfeksiyonun kardiyak miyositler üzerindeki olası doğrudan sitopatik etkisinin yanı sıra, şiddetli sistemik inflamasyona bağlı gelişen sekonder miyokardiyal hasarın da tedaviyle birlikte gerilediğine işaret edebilir. Ayrıca, sistemik inflamatuvar yanıtın kontrol altına alındığını ve hastalığın akut fazından iyileşme sürecine geçildiğini düşündürmektedir.

Eregovda vd., (2020) çalışmasında CK-MB değerlerinin, parvovirüs enfeksiyonu olan köpeklerde sağ kalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Mevcut çalışmamızda CK-MB'nin mortalite açısından yüksek tanısal güce sahip olduğu tespit edildi. Elde edilen bulgularda yüksek CK-MB değerleri, miyokardiyal hasarın bir işareti olmasının yanı sıra, enfeksiyonun sistemik ciddiyetine bağlı olarak mortalite riskini artırıyor olabilir. Parvovirüs enfeksiyonuna bağlı mortalite ile bağlantılı yüksek CK-MB değerlerinin temelinde miyokardiyal hücre hasarının yanı sıra sistemik inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle şiddetli viral enfeksiyonlarda artan proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6) miyokard dokusunda doğrudan toksik etkiler oluşturmakta ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (Wang vd., 2018; Kumar vd., 2019). Bu sitokinler, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi hücresel düzeyde hasar mekanizmalarını tetikleyerek miyokardiyal hücrelerde nekroz ve apoptoza neden

olarak CK-MB salınımını artırmaktadır. Çalışmamızda tedavi sürecinde inflamatuvar yanıtın azalması ve dokuların iyileşmesiyle CK-MB değerlerinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Bu durum, CK-MB seviyelerinin referans aralıklara dönmesinin miyokard fonksiyonlarının normale döndüğünün ve sistemik inflamasyonun kontrol altına alındığını gösterdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, CK-MB değerlerindeki değişimlerin enfeksiyonun şiddeti ve hastalığın klinik seyri hakkında önemli bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

CK-MB değerleri miyokard hasarını göstermede önemli olmakla birlikte, cTnI daha spesifik ve hassastır. Parvovirüs enfeksiyonlarında cTnI ölçümü, kalp dokusundaki hasarın tespiti ve hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Gülersoy ve Naseri (2022), çalışmasında hastalığın ilerleyen dönemlerinde cTn-I değerlerinde artışların gözlemlendiğini tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmamızda ise cTnI değerleri enfeksiyonun erken döneminde en yüksek seviyede iken, takip eden günlerde göreceli olarak stabil bir seyir izlediği tespit edilmiştir. Kocatürk vd., (2012) tarafından parvoviral enteritli köpekler üzerinde yapılan çalışmada, CK-MB değerleri hayatta kalanların ve ölenlere göre istatistiksel açıdan düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ölenlerin iyileşenlere kıyasla artış gözlenmiş olsa da, bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı olmadı gözlemlendi. Bu bulgu diğer akademik çalışmalarla da örtüşmektedir (Er ve Ok, 2013; Ballıtaş, 2021). Çalışmamızdaki parvovirüs enfekte hastalarda cTnI seviyelerindeki belirgin artışın gözlemlenememesi, miyokardiyal hasarın sınırlı düzeyde kalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tedavi protokolüne dahil edilen C vitamini, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde reaktif oksijen türlerini nötralize ederek oksidatif stresi azaltma, proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak sistemik inflamasyonu sınırlama ve endotel fonksiyonlarını iyileştirerek kardiyovasküler koruma sağlamaktadır (Al-Dujaili vd., 2020). Lallament vd., (2015) parvovirüs B19 viremi olan bir vakada C vitamini takviyesinin viral yükte azalma ve klinik iyileşme ile sonuçlandığını bildirmiştir. Ayrıca Al-Dujaili vd., (2020) diyabetik bireylerde yaptığı çalışmada, C vitamini alımının toplam kolesterol değerini azaltarak vasküler endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını raporlamıştır. Bu mekanizmalar, hem endotel fonksiyonlarının korunmasına hem de miyokardiyal hücrelerin oksidatif hasardan korunmasına katkı sağlamakta ve enfeksiyon sürecinde miyokardiyal disfonksiyon gelişimini

engelleyici etki göstermektedir. Mevcut çalışmamızda ise, CK-MB değerlerinde tedavi süresince gözlenen düşüş ve cTnI seviyelerindeki stabilizasyon, askorbik asidin potansiyel kardiyoprotektif etkilerinin miyokardiyal hasarı sınırlandırmasında etkili olabileceğini göstermektedir.

Beşeri ve veteriner hekimlikte sıkça değerlendirilen akut faz proteinleri, vücudun enfeksiyon, doku hasarı, travma veya stres gibi inflamatuvar uyaranlara karşı erken dönemde verdiği sistemik yanıtın önemli göstergelerindendir. Bu proteinler, özellikle karaciğerde bulunan hepatositler tarafından proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak sentezlenir ve kana salgılanır. Serumdaki akut faz protein değerlerinin artışı veya azalması, inflamasyonun şiddeti, süresi ve tipine bağlı olarak değişir. C-reaktif protein, serum amiloid A gibi pozitif akut faz proteinleri inflamasyon sırasında belirgin şekilde yükselirken, albümin gibi negatif akut faz proteinleri ise azalır. Bu değişimler, hastalıkların erken tanısında, tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılır (Eckersall ve Bell, 2010).

Szarková vd., (2022) köpeklerde çeşitli hastalıklar üzerine yaptıkları çalışmada, parvovirüs enfeksiyonlu hastalarda CRP değerlerinin en belirgin şekilde yükseldiğini raporlamıştır. Benzer şekilde, Kocatürk vd., (2014) parvovirüs enteriti geçiren köpeklerde CRP konsantrasyonlarının 180 mg/L'nin üzerinde olduğunu ve bu yüksek seviyelerin ikincil bakteriyel enfeksiyonlar ile şiddetli inflamatuvar yanıtın göstergesi olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda da CRP değerleri enfekte köpeklerde, özellikle hastalığın 0, 1. ve 3. günlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Parvovirüs enfeksiyonu sırasında, enfekte hücreler ve bağışıklık sistemi tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler, karaciğerdeki hepatositleri uyarak CRP sentezini artırır. CRP, opsonizasyon mekanizmasıyla patojenlerin ve hasarlı hücrelerin temizlenmesini kolaylaştırarak enfeksiyonun kontrolüne katkıda bulunur. Ancak, aşırı veya kontrolsüz inflamatuvar yanıt dokularda hasar ve organ disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle, yüksek CRP değerleri hem aktif inflamasyonun hem de sistemik yanıtın şiddetinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (Malin ve Pilaszewicz, 2022). Çalışmamızda gözlemlenen yüksek CRP seviyeleri, parvovirüs enfeksiyonunun yol açtığı yoğun sistemik inflamatuvar yanıtı doğrulamaktadır. Ayrıca tedavi sürecinde CRP değerlerinin izlenmesi,

inflamasyonun kontrolü ve komplikasyonların önlenmesi açısından yol gösterici olabilir.

İnflamasyonun yeterince kontrol altına alınamaması veya sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi durumunda CRP seviyelerindeki artışlar daha da belirginleşir. Başbuğ vd., (2020) tarafından yapılan çalışmada ölen köpeklerde ortalama CRP değerlerinin yaşayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. McClure vd., (2013) parvovirüs enfeksiyonlu köpeklerde hayatta kalanların CRP değerlerinin, tedavinin başlangıcından itibaren takip eden 12 ve 24 saatlerde kademeli olarak azaldığı; buna karşın yaşamını yitirenlerde CRP seviyelerinin yüksek kalarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği raporlanmıştır. Ayrıca McClure vd., (2013) tarafından raporlanan hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili CRP eşik değerlerinde; hayatta kalan köpeklerde ilk gün, 12. ve 24. saatlerdeki ortalama CRP değerleri sırasıyla 100.6 mg/L, 81.3 mg/L ve 67.6 mg/L olarak, ölenlerde ise bu değerler sırasıyla 146.3 mg/L, 140.1 mg/L ve 116.1 mg/L olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ölümle ilişkili CRP eşik değerleri, McClure vd., (2013) raporladığı ortalama CRP konsantrasyonlarından daha yüksek değer tespit edilmiştir. Bu durum, parvovirüs enfeksiyonu sırasında, daha yoğun bir sitokin fırtınası veya kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtın gelişmesi, hepatositlerin daha fazla uyarılarak, çok daha yüksek CRP konsantrasyonlarına yol açmış olabilir. Çalışmamızda yüksek CRP düzeylerinin sistemik inflamasyonun şiddetini yansıttığını ve mortalite riski ile daha yüksek eşik değerlerde anlamlı bir ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir. Yüksek CRP değerleri, sepsis gibi ağır inflamatuvar durumlarda mortalite riski ile güçlü bir ilişki göstermekte olup, bu nedenle klinik prognozun değerlendirilmesinde güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bu süreçte özellikle lipopolisakkarit gibi mikrobiyal ürünlerin tanınmasıyla birlikte, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tetiklenir. Bu sitokinler karaciğerdeki hepatositleri uyararak akut faz yanıtını başlatır. C-reaktif proteinin hızla sentezlenmesine neden olur (Pepys ve Hirschfield, 2003). CRP, bu inflamatuvar süreçte enfeksiyon odağındaki patojenleri tanıyarak klasik kompleman yolunu aktive ederek fagositik hücrelerin göçünü destekler. Ancak bu süreç, özellikle sepsiste, kontrolsüz ilerlediğinde dolaşım bozuklukları, endotel disfonksiyonu ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir (Lobo vd., 2003).

Sepsis sürecinde CRP'nin yükselmesi, sistemik inflamatuvar yanıtın yoğunluğunu ve organ hasarının şiddetini yansıtarak, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve hasta takibinde yol gösterici olmaktadır (Lobo vd., 2003; Anush vd., 2019).

Sasaki vd., (2002) CRP değerinin hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda arttığını, ancak bakteriyel enfeksiyonlarda bu artışın daha belirgin olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada sepsis gelişen parvovirüs ile enfekte köpeklerde CRP değerlerini ortalama 165 ± 82 mg/L olarak raporlamıştır. Bu bulgu çalışmamızda da, sepsis ile ilişkili CRP eşik değeri ile örtüşmektedir. CRP değerlerindeki anlamlı artış, sepsisin önceden belirlenmesine olanak tanıyarak, klinik karar verme süreçlerinde ve tedavi stratejilerinin planlanmasında önemli bir prognostik parametre olarak değerlendirilebilir. Anush vd., (2019) tarafından yapılan çalışmada, sepsis gelişip hayatta kalan bireylerde, özellikle tedavi başlangıcından sonra CRP değerlerinde gözlenen azalmanın, solunum hızı ve lökosit sayısı gibi diğer sepsis kriterlerine kıyasla tedaviye verilen yanıtı daha iyi yansıttığı bildirilmiştir. Ancak, 0. günden 5. güne kadar olan süreçte CRP değerlerindeki düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun, antibiyotik tedavisinin başlamasını takiben CRP seviyelerinde meydana gelen ani düşüşten kaynaklandığı ve tedaviye verilen hızlı ve etkin yanıtın biyokimyasal bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, antibiyotik tedavisinin başlanmasının ardından, sepsis gelişen hastaların ilk günden itibaren CRP değerlerinde bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Bu durum, uygulanan antibiyotik gruplarının sepsise neden olan bakteriyel yükü azaltarak sistemik inflamatuvar yanıtı hafiflettiğini ve dolayısıyla CRP değerlerini düşürdüğü kanatindeyiz. Pradipta vd., (2013) sepsis hastalarında antibiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. Çalışmada, geniş spektrumlu bir β -laktam antibiyotik olan ampisilin ile β -laktamaz inhibitörü sulbaktamın sinerjik etkisiyle, özellikle gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere etkinlik gösterdiği, metronidazolün ise anaerobik bakterilere karşı güçlü etkinliği nedeniyle gastrointestinal kaynaklı sepsis vakalarında tercih edildiği bildirilmiştir. Bu antibiyotiklerin sinerjik etkisiyle, enfeksiyonun kontrol altına alınmasında başarılı sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda da, parvovirüs grubu köpeklerle uygulanan tedavi protokolünde ampisilin-sulbaktam ve metronidazol kombinasyonunun kullanılmasıyla birlikte, CRP düzeylerinde gözlenen azalma

eğilimi, antibiyotik tedavisine verilen erken yanıtın biyokimyasal bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

CRP, inflamasyonun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olmasına rağmen, lokal inflamasyonun erken göstergelerine duyarlılığı düşüktür. PTX-3, yapısal olarak ortak özellikleri olsa da, inflamasyon şiddetini daha hızlı göstermektedir (Garlanda vd., 2005). Çalışmamızda 0.günden itibaren tedavi süresince PTX-3 değerlerinin yükselmeye başladığı, 3.gün pike ulaştığı gözlemlendi. Tedavi sonu ise PTX-3 değerlerinde gerileme gözlemlendi. Bu bulgu, PTX-3'ün enfeksiyonun akut fazında artan inflamatuvar yanıtı yansıttığını ve iyileşme süreciyle birlikte sistemik inflamasyonun azalmasına paralel olarak düzeylerinin düştüğünü göstermektedir. Benzer şekilde, antijenik yapısı köpek parvovirüsü ile büyük ölçüde benzerlik gösteren kedi panlökopenisi üzerine yapılan bir çalışmada da, PTX-3 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, enfekte kedilerde daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (Eroğlu, 2023). Liv vd., (2023) ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü olan beşeri çalışmada, PTX-3 değerlerinin 0. gün belirli bir bazal değere sahip olduğu, ilk 24 saat içerisinde anlamlı değerde arttığı ve takip eden günlerde ise kademeli bir düşüş eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada, özellikle 5. gün PTX-3 değerlerinin belirgin şekilde gerilediği ve bunun inflamatuvar sürecin kontrol altına alınmasıyla ilişkili olabileceği vurgulanmışlardır. Ayrıca Başbuğ ve Kara (2016), ülseratif kolitli hastalarda serum PTX3 seviyelerinin hastalık aktivitesi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği; özellikle aktif inflamasyon dönemlerinde PTX3 değerlerinin belirgin şekilde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Endoskopik bulgularla uyumlu olarak inflamasyonun şiddeti arttıkça PTX3 konsantrasyonlarında da artış gözlenmiş, tedavi sürecinde ise PTX3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedilmişlerdir. PTX-3 değerlerinde artış meydana gelmesi, enfeksiyon veya doku hasarına yanıt olarak aktive olan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir göstergesidir. Özellikle monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotel hücreleri tarafından sentezlenen PTX-3, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hızla salınır. TLR aracılığıyla aktive olan hücre içi sinyal yolları, PTX-3 gen ekspresyonunu artırarak bu akut faz yanıtını başlatır (Garlanda vd., 2005; Bottazzi vd., 2016). Bu mekanizmalar doğrultusunda, enfeksiyonun aktif olduğu erken dönemde PTX-3 seviyeleri yükselmekte; tedaviye verilen olumlu yanıtla birlikte inflamasyonun azalması sonucu bu seviyelerde anlamlı bir düşüş

meydana gelmektedir. Bu biyolojik yanıt, PTX-3'ün sadece inflamasyonun şiddetini değil, aynı zamanda tedavi sürecine olan cevabı da yansıtan hassas bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, çalışmamızda tedavi sonunda saptanan PTX-3 değerlerindeki azalma, sistemik inflamasyonun gerilediğine işaret edebilir. Çalışmamızda, PTX-3'ün hastalıkla ilişkili optimal eşik değeri belirlenmiş ve bu analiz sonucunda yüksek sensitivite ve spesifisite değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bu bulgular, PTX-3'ün köpeklerde parvovirüs enfeksiyonunun prognoz takibinde klinik olarak kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

PTX-3, patojenlere doğrudan bağlanarak opsonizasyonu artırır ve kompleman sisteminin aktivasyonunu tetikleyerek enfeksiyon bölgesinde inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlar. Bununla birlikte, aşırı ve kontrolsüz PTX-3 üretimi sistemik inflamasyonu şiddetlendirip damar endotel disfonksiyonu, mikrodolaşım bozukluklarına neden olabilir. Özellikle PTX-3'ün vasküler inflamasyon ve trombozda rolü, çoklu organ disfonksiyonu gelişiminde kritik bir mekanizma olarak öne çıkar. Bu nedenlerle, yüksek PTX-3 değerleri mortalite riski ile sıkı ilişkilidir. Çünkü PTX-3 artışı, hem enfeksiyonun şiddetini hem de inflamatuvar yanıtın kontrolsüzlüğünü yansıtarak hastalığın kötü prognozunu gösteren önemli bir biyobelirteç görevi görür (Garlanda vd., 2005). Tong vd., (2007) kronik böbrek hastalığı olan bireylerde, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayla birlikte mortaliteyle ilişkili PTX-3 seviyelerinde anlamlı artış olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek PTX-3 değerlerinin protein kaybı ve kardiyovasküler hastalık varlığı ile güçlü korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Lapadula vd., (2022) COVID-19 enfeksiyonu sonucunda tromboz geliştiren hastalarda PTX-3 seviyelerinin, tromboz gözlenmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde mortalite ile ilişkili olarak PTX3 değerlerinin 0. ve 1. günlerinde ölenlerin yaşayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlam ifade etmese de artış göstermiştir. 3. gün itibarıyla ise ölen hastalarda PTX-3 seviyelerinin belirgin ve anlamlı şekilde yüksek bulunması, inflamasyonun kontrolsüz, şiddetli bir şekilde devam ettiğini ve bu durumun organ hasarı, dolaşım bozuklukları ile sonuçlanarak mortalite riskini artırdığını göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda mortaliteyle ilişkili PTX-3 değeri yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu belirlenmiş olup, bu bulgular doğrultusunda PTX-3'ün parvovirüs

enfeksiyonunda prognostik amaçla klinik olarak kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceği kanaatindeyiz. Öte yandan, PTX-3'ün vasküler yaralanma sonrası inflamasyonu modüle ederek doku hasarını azaltıcı ve tamir süreçlerini destekleyici koruyucu rolleri de bulunmaktadır (Deban vd., 2010). Bu çift yönlü etki, PTX-3'ün inflamasyonun şiddetine bağlı olarak hem patolojik hem de koruyucu işlevler üstlendiğini göstermektedir. Aydemir (2025), neonatal buzağılarda kolostrum, süt ve serum değerlerinde PTX-3 konsantrasyonlarının dinamik olarak izlendiği kapsamlı bir çalışmada, PTX-3'ün yalnızca kolostrum yoluyla pasif olarak aktarılan bir akut faz proteini değil, aynı zamanda adaptif bağışıklığın olgunlaşmasına zemin hazırlayan ve enfeksiyonların klinik seyrini doğrudan etkileyebilen stratejik bir immün belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda hayatta kalan köpeklerde PTX-3 değerlerinin tedavi süresince kontrol grubuna kıyasla yüksek seyretmesi, bu biyobelirtecin yalnızca inflamasyonun şiddetini yansıtan bir gösterge olmadığını, aynı zamanda immün yanıtın modülasyonunda aktif rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. PTX-3'ün endotel hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofil gibi doğuştan bağışıklık hücreleri tarafından hızla sentezlenmesi, enfeksiyon varlığında erken bir savunma bariyeri oluşturduğunu göstermektedir (Garlanda vd., 2005). PTX-3, patojenlerle doğrudan etkileşime girerek opsonizasyonu artırır ve klasik ile lektin yolu üzerinden kompleman sistemini aktive eder. Böylece fagositik hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçü kolaylaştırılır. Ancak bu proteinin bir diğer önemli özelliği, aşırı inflamasyonu baskılayarak doku hasarını sınırlandırıcı yönde etkisi bulunabilmesidir. Vasküler düzeyde P-selektin ve adezyon molekülleriyle etkileşime girerek lökosit ekstrasvazasyonunu düzenleyebilir (Deban vd., 2010). Bu yönüyle PTX-3, inflamatuvar süreçte bir denge unsuru olarak görev alarak, hem enfeksiyonun temizlenmesine katkıda bulunmakta hem de kontrolsüz immün aktivasyonun neden olabileceği doku hasarı ve organ disfonksiyonunu önleyici bir mekanizma oluşturabilmektedir. Dolayısıyla, sağ kalan köpeklerin PTX-3 değerlerinin belli bir seviyede stabil kalması, organizmanın enfeksiyona karşı etkin fakat dengeli bir immün yanıt geliştirdiğini ve bu süreçte PTX-3'ün inflamasyonu regüle eden bir immünomodülatör olarak işlev gördüğünü göstermektedir.

Wang vd., (2023) PTX-3 değerlerinin hastalığın şiddetlenmesiyle birlikte progresif olarak arttığını ve özellikle sepsis ile septik şok olgularında mortaliteyle güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Aygün ve Yıldız (2018),

tarafından neonatal buzağılarda yürütülen bir çalışmada da sepsis tanısı alan bireylerde PTX-3 seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu, bu biyobelirtecin tanısal potansiyel taşıdığı vurgulanmışlardır. Çalışmamızda ise parvoviral enterit tanısı konulan köpeklerde günler arası sepsis gelişimiyle ilişkili PTX-3 değerleri karşılaştırıldığında, bir dinamiklik mevcuttu. Parvovirüs enfeksiyonuna bağlı gelişen sepsis sürecinde, PTX-3 değerlerindeki zamanla değişen dinamikler, enfeksiyonun immünopatogeneze paralel olarak şekillenmektedir. PTX-3 özellikle monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotel hücreleri tarafından, inflamatuvar sitokinler ile uyarıldıktan sonra hızla sentezlenir (Garlanda vd., 2005). Bu hızlı salınım, enfeksiyonun erken fazında patojenlerin tanınması ve opsonizasyon yoluyla bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine yönlendirilmesini kolaylaştırır. Ancak, sepsis ilerledikçe bağışıklık sisteminin homeostatik dengesi bozulur. Özellikle gastrointestinal bariyerin bütünlüğünün bozulması, sekonder bakteriyel translokasyona neden olarak PRP'lerin dolaşıma geçmesine yol açar. Bu durum, TLR aktivasyonu üzerinden sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve PTX-3 ekspresyonunun yeniden artmasına neden olur (Bottazzi vd., 2016). Bu bağlamda, çalışmamızda sepsis gelişen köpeklerde 3. gün PTX-3 değerlerinde gözlenen anlamlı artış, bu ikincil inflamatuvar uyarana bir yanıt olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda, sepsis ile ilişkili olarak elde edilen yüksek sensitivite ve spesifisite sonuçları, PTX-3'ün parvovirüs enfeksiyonunda sepsisin tespitinde önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Bu durum, PTX-3'ün enfeksiyona karşı hızla yanıt veren erken faz inflamatuvar protein olma özelliği ile açıklanabilir. Sepsis sürecinde, bağırsak bariyerinin zarar görmesi ve bunun sonucunda bakteriyel translokasyonun artması, dolaşımdaki mikrobiyal moleküllerin yükselmesine yol açarak bağışıklık sistemini yeniden aktive eder ve PTX-3 üretimini artırır. Bu nedenle, PTX-3 değerlerindeki belirgin artış, sistemik inflamasyonun şiddetlendiğini gösterir ve sepsis tanısında klinik olarak anlamlı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Ancak, Song vd., (2020) ve Hu vd., (2018) yaptıkları çalışmalarda sepsis ve septik şoklu hastaların serum PTX3 değerlerinin bildirilen düşük spesifite oranı tespit edilmiştir. Bu bulgu, PTX-3'ün inflamatuvar şiddetle paralel değişim gösterdiğini, fakat sepsis değerlendirmede daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Müller vd., (2001) insan çalışmasında, sepsis veya septik şok nedeniyle yoğun bakımda tedavi gören 101 kritik hastadan ölçülen PTX3 değerlerinin, inflamasyonun yaygın belirteçlerinden olan CRP ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, parvovirüs grubundaki hastaların 3. gün ölçülen CRP ve PTX3 değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Enfeksiyonun ilerleyen fazlarında, sekonder bakteriyel translokasyon ve sistemik yayılımın etkisiyle hem lokal hem de sistemik inflamatuvar mekanizmalar eş zamanlı olarak aktive olmaktadır. Bu immünolojik uyarılara bağlı olarak, hızlı yanıt veren bir akut faz proteini olan PTX-3 ile daha geç yanıt oluşturan hepatik kökenli CRP değerlerinde, paralel bir artış gözlenmesi biyolojik olarak beklenen bir durumdur (Botazzi vd., 2009). Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda, PTX-3 ve CRP değerleri 3. günde ölen hayvanlarda gözlenen belirgin artışların, sistemik inflamasyonun en yoğun evresini yansıttığı düşündürmektedir. Bu kapsamda, PTX-3'ün CRP'ye benzer şekilde hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde klinik açıdan faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Parvovirüs enfeksiyonunun tanı ve seyir sürecinde PTX-3'ün, erken inflamatuvar yanıtı yansıtan ve sepsis gelişimi ile kötü prognozu öngörebilen bir biyobelirteç olabileceği değerlendirilmiştir. Özellikle, PTX-3 ile CRP arasında gözlenen paralel artış ve ölüm ile seyreden olgularda yüksek seyretmesi, bu parametrenin klinik değerlendirmede dikkate alınabilecek potansiyel bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular, PTX-3'ün parvovirüs enfeksiyonunun tanı ve prognoz takibinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermekte olup, bu alanda yapılacak ileri çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle, toplam vaka sayısının sınırlı olması ve özellikle ölen ya da sepsis gelişen hayvan sayısının düşük kalması, elde edilen sonuçların istatistiksel anlamlılık düzeylerini etkileyebilecek bir unsur olmuştur. Bu durum, özellikle ROC analizleri ve gruplar arası karşılaştırmalarında bazı biyobelirteçlerin tanısal gücünü sınırlı düzeyde yansıtmaya neden olmuş olabilir. Ayrıca, PTX-3 düzeylerinin yalnızca belirli günlerde ölçülmüş olması, biyobelirtecin gerçek zamanlı dalgalanmalarını ve hastalığın seyriyle olan ilişkisini daha ayrıntılı değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. Bunun yanı sıra çalışmada kalp kası hasarını değerlendirmeye yönelik kullanılan cTn- I ve CK-MB gibi biyokimyasal belirteçlerin sonuçları, histopatolojik doğrulama

ile desteklenmemiştir. Bu eksiklik, kardiyak tutulumun yalnızca biyokimyasal verilere dayanılarak yorumlanmasına neden olmuş; olası mikroskobik düzeydeki miyokardiyal değişikliklerin göz ardı edilmesine yol açmış olabilir.

Sonuç olarak, hem biyobelirteçlerin klinik karar süreçlerinde kullanım potansiyellerinin daha güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi hem de parvovirüs enfeksiyonunun patofizyolojisinin daha kapsamlı şekilde anlaşılabilmesi için; histopatolojik verilerle desteklenen, uzun dönemli klinik izlem süreçlerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan bu çalışmada, köpeklerde parvovirüs enfeksiyonunda hastalık ve sepsis sürecinde biyokimyasal, hematolojik, inflamatuvar ve kardiyak belirteçler (CRP, cTn-I ve CK-MB) ile PTX-3 konsantrasyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Literatürde ilk kez, canine parvovirüs enfeksiyonunda PTX-3 değerleri araştırılmıştır.

Parvovirüs grubunda, WBC, NEU ve LYM sayılarında özellikle 0. ve 7. günlerde anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p<0,05$). Ancak diğer hematolojik parametrelerde gruplar arası veya kontrol gruplarına göre belirgin bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda, sepsis ile ilişkili olarak RBC $<5,555 \times 10^9/L$ eşik değeri ile %83,33 sensitivite, %100 spesifisite ve 0,9286 AUC olarak bulundu. Test performansı iyi olarak değerlendirildi. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında, CPV grubunda AST, ALT ve LDH düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca, LDH değerlerinin 3.gün sepsis gelişen köpeklerde anlamlı derecede arttığı dikkat çekti ($p<0,01$).

CK-MB, CRP ve PTX-3 seviyeleri parvovirüs grubunun tüm günlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Ölen grupta ise CRP ve PTX-3 seviyeleri iyileşenlere kıyasla 3. günde istatistiksel olarak yüksek bulundu. Parvovirüs enfeksiyonu geçiren köpeklerde CK-MB, CRP ve PTX-3 değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu belirteçlerin enfeksiyon varlığını ortaya koymada önemli bir tanısal biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

CRP için hastalıkla ilişkili optimal eşik değeri $>1,635 \text{ mg/dL}$ olarak belirlendi ve bu değer oldukça iyi bir tanısal test performansı sergileme potansiyeli gösterdi. Benzer şekilde, PTX-3'ün hastalıkla ilişkili optimal eşik değeri $>211,8 \text{ ng/ml}$ olarak saptandı. PTX-3'ün gözlemlenen bu yüksek tanısal performansının, hastalığın tanısında güçlü bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Ölümlle ilişkili biyobelirteçler incelendiğinde, CK-MB için optimal eşik değerin $>186,5 \text{ ng/ml}$ olduğu ve parvovirüs enfeksiyonunda mortaliteyle yüksek tanısal değere sahip olduğu belirlendi. CRP için $>1,695 \text{ mg/dL}$ eşik değeri tespit edilirken, cTn-I'nin $>125,2 \text{ ng/L}$ eşik değeriyle özellikle kardiyak tutulumun prognoza etkisini yansıttığı ve ölüm riski değerlendirmesinde anlamlı katkı sağlayabileceği

gösterilmiştir. En yüksek performans ise PTX-3'ün >228 pg/ml optimal eşik değeriyle (%100 sensitivite ve spesifisite, AUC 1) saptanmış olup, bu durum PTX-3'ün ölümle seyreden parvovirüs vakalarında yüksek öngörü gücüne sahip özgün bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

PTX-3 değeri ile CRP arasında ($r=0,718$, $p<0,029$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgu, her iki biyobelirtecın inflamatuvar yanıtı yansıtmaya kapasitesinin benzerliğini ve özellikle hastalığın aktif inflamasyon evrelerinde eş zamanlı yükselme eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, PTX-3'ün CRP'ye benzer şekilde sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Sepsis ile ilişkili biyobelirteç değerlendirmelerinde, CK-MB için >186,5 ng/L eşik değeri %100 sensitivite, %100 spesifisite ve 1,00 AUC ile yüksek bir tanısal doğruluk sergileyerek miyokardiyal tutulumun güçlü bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. CRP için >1,695 mg/dL eşik değeri sepsisin erken tanısında yüksek duyarlılığa sahip güvenilir bir inflamatuvar belirteç olduğunu göstermiştir. cTn-I'nin >140 ng/L eşik değeri özellikle sepsis kaynaklı kardiyak hasarın doğru saptanmasında etkili olsa da, sınırlı sensitivitesi her olguda yeterli hassasiyeti sağlamayabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, PTX-3 için >219,3 pg/ml optimal eşik değeri sepsise duyarlı bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

Öneriler

Sonuçların güvenilirliğini artırmak için, ölen veya sepsis gelişen hayvan sayısının daha fazla olduğu daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Kardiyak hasarın daha net anlaşılabilmesi amacıyla, troponin I ve CK-MB gibi biyobelirteçlerin histopatolojik verilerle desteklendiği araştırmalar gerçekleştirilmelidir.

Parvovirüs sonrası gelişen kardiyak tutulumun detaylı incelenmesi için, ileri kardiyolojik görüntüleme yöntemleri ile PTX-3 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

PTX-3 ve diğer inflamatuvar belirteçlerin hastalık süreci boyunca dinamik değişimlerinin daha iyi izlenebilmesi için ölçümler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Parvovirüs enfeksiyonunda inflamasyonun yanı sıra, hücresel düzeyde oluşan oksidatif hasarın takibi amacıyla tedavi sürecinde oksidatif stres belirteçlerinin ölçülmesi gerekmektedir.

Inflamasyonun lokal etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için PTX-3'ün doku düzeyinde ölçümüne yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Elde edilen veriler, PTX-3'ün diğer biyobelirteçlere göre hastalığın seyri ve şiddetini değerlendirmede daha başarılı olduğunu göstermektedir. Parvovirüsün yol açtığı bağırsak bariyerindeki hasar ve buna bağlı bakteriyel reaksiyonlar dikkate alındığında, PTX-3'ün hastalığın seyrini tahmin etmekte ve tedaviye yanıtı takip etmekte önemli bir rol oynayabileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle, PTX-3'ün klinikte hastalık yönetimi ve erken müdahale için değerli bir gösterge olduğu söylenebilir. Gelecekte, PTX-3'ün farklı viral enfeksiyonlar ve sepsislerdeki rolünün daha detaylı araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abrams-Ogg, A. (2012). Neutropenia. In Day, M.J., & Kohn, B. (eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine* (2nd ed., pp. 117–125). *BSAVA*, Gloucester.
- Akdağ, E. (2014). Canine Parvoviral Enteritis’li Köpeklerde Klinoptilolit’in Sağaltım Etkinliğinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Aydın
- Aktaş, M. S., Özkanlar Y., & Kırbaş A. (2011). Erzurum ve çevresinden kliniğe getirilen sahipli köpeklerde parvoviral enteritisin risk faktörleri üzerine bir araştırma. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 6(1), 1-8.
- Hernández, M., Panzera, Y., Pérez, R. (2013). High local genetic diversity of canine parvovirus from Ecuador. *Veterinary Microbiology*, 166(1-2), 214-19.
- Altmann, D. R., Korte, W., Maeder, M. T., Fehr, T., Haager, P., Rickli, H., Kleger, G. R., Rodriguez, R., & Ammann, P. (2010). Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: no evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PLoS ONE*, 5(2), e9017.
- Al-Dujaili, A.S., Salih, S. M., Al-Zubaidy S. T., & Al-Ameri M. Y. (2020). Vitamin C intake has the potential to lower total cholesterol to improve endothelial function in diabetic patients at high risk of cardiovascular disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(11), 1-8.
- Alves, F., Prata S., Nunes, T., Gomes, J., Aguiar, S., Aires da Silva F., Tavares L., Almeida V., & Gil S. (2020). Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 199.
- Angus, D. C., & Van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *Erratum in: The New England Journal of Medicine*, 369(21), 2069.
- Anush, M. M., Ashok, V. K., Sarma, R. I., & Pillai, S. K. (2019) Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23(1), 11-14.
- Aydemir, M. (2025). Kolostral Pentraksin-3 Düzeyinin Neonatal Buzağı Sağlığı ve Pasif Transfer İmmünite İle İlişisinin Araştırılması Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Aygun, O., & Yıldız, R. (2018). Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis, *Veterinari Medicina*, 63(07), 313–320
- Baroni, S., Gabrielli, M., Ferrigno, F., Franceschi F., & Urbani A. (2020) Lack of utility of CK-MB in combination with troponin I for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Internal and Emergency Medicine*, 15(7), 1345-1346.

- Bastan, I., Kurtde, A., & Özen, D. (2013). Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60(1), 53–58
- Başbuğ, B. (2016). Ülseratif kolit hastalarında pentraxin-3 düzeylerinin klinik, laboratuvar ve endoskopik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi (*Uzmanlık tezi*). Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İstanbul.
- Bhat, A. A., Wadhwa, D.R., & Imran S. (2014). Plasma concentration of creatine kinase-MB isoenzyme in dogs with intestinal form of canine parvovirus-2 infection. *Comparative Clinical Pathology*, 23(3), 665–667
- Binn, L. N., Lazar, E. C., Eddy, G. A., & Kajima, M. (1970). Recovery and characterization of a minute virus of canines. *Infection and Immunity*, 1(5), 503-08.
- Blanco, B. H., López, F. C., (2015). Are licensed canine parvovirus (CPV2 and CPV2b) vaccines able to elicit protection against CPV2c subtype in puppies?: A systematic review of controlled clinical trials. *Veterinary Microbiology*, 180(1-2), 1-9.
- Boswood, A. (2009) Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(1), 23-32.
- Bottazzi, B., Garlanda, C., Cotena, A., Moalli, F., Jaillon, S., Deban, L., & Mantovani, A. (2009). The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunological reviews*, 227(1), 9-18.
- Bölük, G. Ş. (2022). Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Bazı Kardiyak Biyobelirteçlerin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Hatay
- Burgener, I. A., Kovacevic, A., Mauldin, G. N., & Lombard, C. W. (2006). Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 277-283.
- Callaway H. M., Feng K. H., Lee D. W., Allison A. B., Pinard M., McKenna R., Agbandje McKenna M., Hafenstein S., & Parrish C. R. (2017). Parvovirus capsid structures required for infection: mutations controlling receptor recognition and protease cleavages. *Journal of Virology*, 91(1), e01871-16.
- Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85-99.
- Chalifoux, N. V., Burgess, H. J., & Cosford, K. L. (2019) The association between serial point-of-care test results and hospitalization time in canine parvovirus infection (2003-2015). *The Canadian Veterinary Journal*. 60(7), 725-730.

- De la Puente-Redondo, V.A., Siedek, EM., Benchaoui, HA., Tilt, N., Rowan, T. G., & Clemence, R. G. (2007). The antiemetic efficacy of maropitant (Cerenia) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe. *Journal of Small Animal Practice*, 48(2), 93-8.
- De Lemos, J. A., Drazner, M. H., & Omland, T. (2010) Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *Journal of the American Medical Association*, 304(22), 2503–2512.
- Deban, L., Jarva H., Lehtinen, M. J., Bottazzi, B., Bastone, A., Doni, A., & Meri, S. (2008). Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: interacting domains and function in the regulation of complement activation. *The Journal of Immunology*, 181(12), 8433-8440.
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus: A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, 155(1), 1-12.
- Decaro, N., Desario, C., Elia, G., Martella, V., Mari, V., Lavazza, A., Nardi, M., & Buonavoglia, C. (2008). Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. *New Microbiologica*, 31(1), 125-30.
- Decaro, N., Desario, C., Parisi, A., Martella, V., Lorusso, A., Miccolupo, A., Mari, V., & Colaianni, M. L., Cavalli A., Trani LD., Buonavoglia C. (2009). Genetic analysis of canine parvovirus type 2c. *Virology*, 385(1), 5-10.
- Decaro, N., Elia, G., Martella, V., Campolo, M., Desario, C., & Camero, M. (2006). First detection of canine parvovirus type 2c in pups with haemorrhagic enteritis in Spain. *Journal of Veterinary Medicine*, 53(1), 468-72.
- Decaro, N., Elia, G., Martella, V., Desario, C., Campolo, M., Di Trani, L., Tarsitano, E., Tempesta, M., & Buonavogli, C. (2005). Real-time PCR assay for rapid detection and quantitation of canine parvovirus type 2 in the feces of dogs. *Veterinary Microbiology*, 105(1), 19-28
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012) Canine parvovirus-A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, 155(1), 1–12.
- Dik, I. (2017). Canine parvovirus enfeksiyonlarının teşhisinde PCR, ELİSA ve Hızlı testin karşılaştırılması. Selçuk üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Konya
- Doni, A., Garlanda, C., & Bottazzi, B. (2012). Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system. *Immunobiology*, 217(11), 1122–8.

- Eckersall, P.D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 185(1), 23-27.
- Elitok, B. (2019). *Veteriner sıvı sağaltımı ve kan gazlarının yorumlanması*. Güneş Kitabevi.
- Er, C. (2013). Parvoviral enteritli köpeklerde kalp biyomarkırları ve pıhtılaşma profilleri üzerine araştırma. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Eroğlu, M. (2023). Feline Parvovirus (Panlökopeni) İle Enfekte Kedilerde Pentraxin (Ptx-3) Düzeyinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Eregowda, C.G., De U.K., Singh M., Prasad H., Sarma K., Roychoudhury P., Rajesh J.B., Patra M.K., & Behera S.K. (2020). Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microbial Pathogenesis*. 149(1), 104485.
- Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., & Kathleen, K. (2017). Parvovirus Infection is Associated with Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. *Veterinary Pathology* 54(1), 964-971.
- Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., Kelly, K.(2017) Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Veterinary Pathology*; 54(6): 964-71.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., & Mantovani, A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 337-366.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Magrini, E., Inforzato, A., & Mantovani A. (2018). PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer. *Physiological Reviews*, 98(1), 623–639.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L., (2010). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(1), 1041-53.
- Gomes A.V., Potter J.D., & Szczesna-Cordary D. (2002). The Role of Troponins in Muscle Contraction. *IUBMB Life*, 54(6), 323-333.
- Greene, E.C., & Decaro N. *Canine viral enteritis*. Greene, C.E., Ed In : *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed.(2012). Linda Duncan: St. Louis, MO, USA,; pp. 67–79.
- Gulersoy, E., Ok, M., Yildiz, R., Koral, E., Ider, M., Sevinc, M., & Zhunushova, A. (2020). Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 23(2), 211–219.
- Gülersoy, E., & Naseri, A. (2022). Hematological Status in Septic or Non-septic Dogs due to Parvoviral Enteritis. *Dicle University Faculty of Veterinary Medicine Journal*, 15(1), 45-52.

- Gün, B.C. (2022) Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Klinik Biyokimya ve Hematolojik Değerler ile Prokalsitonin Düzeyinin Prognostik ve Diagnostik Öneminin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Güneş, V., Uyanik, F., Eren, M., Kibar, M., Aslan, Ö., & Onmaz, A. C., (2014). The Rapid Analyses of Cardiac Troponins in Dogs with Dilated Cardiomyopathy, Distemper or Parvoviral Infection. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(6), 921-927.
- Hirasawa, T., Yono, K., & Mikazuki, K. (1996). Detection and genomic analysis of canine parvovirus by the polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Medicine, Series B.*, 43(1), 545-54.
- Hoelzer, K., Shackelton, L. A., Parrish, C. R., & Holmes E. C.(2008) Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses. *Journal of General Virology*, 89(9), 2280-2289.
- Hoskins, J.D. *Canine viral enteritis*. Ettinger, S.J., Editör. (2001). *Pocket Companion to Text Book of Veterinary Internal Medicine* (5th ed., 214-218). WB Saunders Company.
- Hu, C., Zhou, Y., Liu, C., & Kang, Y. (2018). Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock. *Oncotarget*, 9(1), 5125–36.
- Ismail, M. M., Ebrahim, Z. K., Abdullaziz, I. A., & Metwally, M. A. (2021). Acute phase response and some hematobiochemical alterations in some selected canine disease. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 70(2), 105-112.
- Jaillon, S. (2007). The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, 204(1), 793–804.
- Järplid, B., Johansson, H., & Carmichael, L. E. (1996). A fatal case of pup infection with minute virus of canines (MVC). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 8(1), 484-87.
- Kalyon, S., Gökden, Y., & Oyman, F. (2020) A new biological marker in inflammatory bowel disease: Pentraxin 3. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(10), 875-878.
- Kapil, S., Cooper E., Lame, C., Brandy, M., Grunt, K., Johnson, W., Campbell, G., & Johnson, B. (2007). Canine parvovirus type 2c and 2b circulating in North American dogs in 2006–2007. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(12), 4044-47.
- Khare, D.S., Gupta, D.K., Shukla, P.C., Das, G., Meena, N.S., & Khare, R. (2020). Clinical and haemato-biochemical changes in canine parvovirus infection. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(4), 1601-1604.
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvariionaviciute, A., Ceron, J., & Yilmaz, Z. (2010) Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 51(1), 478-483.

- Koral, E. (2021). Parvoviral Enteritli Köpeklerde Von Willebrand Faktörünün Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Korkmaz, S. (2023). Parvoviral enteritisli köpeklerde bazı akut faz proteinlerin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., & Ramsay, G. (2003) International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(1), 1250-1256
- Lallement, A., Zandotti, C. & Brouqui, P. (2015). Persistent parvovirus B19 viremia with chronic arthralgia treated with ascorbic acid: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 9(1), 1.
- Lamm, C. G., & Rezabek, G. B. (2008). Parvovirüs İnfection İn Domestic Companion animals . *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 837-850.
- Langhorn, R., Thawley, V., Oyama, M. A., King, L. G., Machen, M. C., Trafny, D. J., Willesen, J. L., Tarnow, I., & Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Prediction of long-term outcome by measurement of serum concentration of cardiac troponins in critically ill dogs with systemic inflammation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1492-1497.
- Langhorn R., & Willesen J. L.(2016) Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal Veterinary Internernal Medicine*. 30(1), 36-50
- Lapadula, G., Leone, R., Bernasconi, D. P., Biondi, A., Rossi, E., D'Angiò, M., Bottazzi, B., Bettini, L. R., Beretta, I., Garlanda, C., Valsecchi, M. G., Mantovani, A., & Bonfanti, P. (2022) Long pentraxin 3 (PTX3) levels predict death, intubation and thrombotic events among hospitalized patients with COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 28(1), 13
- Li, S., Liu, L., Wang, D., Ding, X., Li, W., & Li, H. (2023). Prognostic value of pentraxin-3 change after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Inflammation Research*, 16(1), 1255–1266.
- Ling, M., Norris, J.M., Kelman, M., & Ward, M. P. (2012). Risk factors for death from canine parvoviral related disease in Australia. *Veterinary Microbiology*, 158, 280-290.
- Lobo, S. M., Lobo, F. P., Bota, D. P., Lopes-Ferreira F., Soliman H. S., Melot C., & Vincent J. L. (2003). C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123(6), 2043-2049.

- Lu, J., Wei, Z., Jiang, H., Cheng, L., Chen, Q., Chen, M., Yan, J., & Sun, Z. (2018) Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Journal of Surgical Research*, 228(1), 175-181.
- Ma, Y. J., & Garred, P. (2018). Pentraxins in complement activation and regulation. *Frontiers in immunology*, 9(1), 3046.
- Malin, K., & Witkowska-Pilaszewicz, O. (2022). C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals (Basel)*, 12(20), 2888.
- Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A., & Bottazzi, B. (2008). Pentraxins in innate immunity: From C-Reactive protein to the long pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology*, 28(1), 1–13.
- Mattola, S., Salokas, K., Aho, V., Mäntylä, E., Salminen, S., & Hakanen, S. (2022) Parvovirus nonstructural protein 2 interacts with chromatin-regulating cellular proteins. *PLoS Pathogens*, 18(4), e1010353.
- Mazzaferro, E. M. (2020) Update on canine parvoviral enteritis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 50(6), 1307-25.
- McClure, V., Van Schoor, M., Thompson, P. N., Kjelgaard-Hansen, M., & Goddard, A. (2013) Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(3)- 361-6.
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(1), 819–826.
- Mila, H., Grellet, A., Desario, C., Feugier, A., & Decaro, N. (2014). Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. *Journal of nutritional science*, 13(1), e54.
- Muller, B., Peri, G., Doni, A., Torri, V., Landmann, R., Bottazzi, B., & Mantovani, A. (2001) Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical Care Medicine*; 29(7), 1404-1407.
- Mylonakis M. E., Kalli I., & Rallis T. S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 7(1), 91–100.
- Naidu Hariprasad, B., Mohana, S., Shankar, R.C. , Rajan, S., Samir, K.R., & Srinivasana, V.A. (2012). Typing of canine parvovirus isolates using mini-sequencing based single nucleotide polymorphism analysis. *Journal of Virological Methods* 181 197–201.
- Nakamura, M., Tohya, Y., Miyazawa, T., Mochizuki, M., Phung, H. T., Nguyen, N. H., Huynh, L. M., Nguyen, L. T., Nguyen, P. N., Nguyen, C. P. V., Nguyen, N. P., & Akashi, H. (2004). A novel antigenic variant of canine Parvo virus from a Vietnamese dog. *Archives of Virology*, 149(11), 2261-2269.

- Nandi, S., & Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of Virology*, 21(1), 31-44.
- Nelson, C. D., Minkinen, E., Bergkvist, M., Hoelzer, K., Fisher, M., Bothner, B., & Parrish, C. R. (2008) Detecting small changes and additional peptides in the canine parvovirus capsid structure. *Journal Virology*, 82(21):10397-407.
- Nguyen, T. T., & Nguyen, Q. N. (2025). Prevalence of feline panleukopenia virus, feline herpesvirus and feline calicivirus infection in cats at the clinic, Ho Chi Minh City, Vietnam. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 13(2), 372-382.
- Norata, G. D., Garlanda, C., & Catapano, A. L. (2010). The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 20(2), 35–40.
- Ogbu, K. I., Chukwudi, C.I., Tion, M.T., Eze, U.U., Nwosuh, I.C., & Anene, B.M. (2022). Haematology and serum biochemistry of dogs naturally infected with canine parvovirus-2. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 20(5), 141-152.
- Otto, C. M. (2007). Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *Journal of veterinary emergency and critical care*. 17(4), 359-367
- Özkuşun, F. (2024). Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Serum Zonulin Seviyesinin Belirlenmesi ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Öztelcan, B. (2010). Preterm Yenidoğanlarda Umbilikal Kord Kanında İnflamasyon Parametrelerinin ve Pentraksin III'ün (PTX3) Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü,
- Panchsheel, B., Sarangmath, P.S., & Chawan, P. (2024). Epidemiological and haemato-biochemical studies in parvoviral infected dogs. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 9(1), 656-659.
- Parrish, C. R., Aquadro, C. F., & Carmichael, L. E. (1988). Canine host range and a specific epitope map along with variant sequences in the capsid protein gene of canine parvovirus and related feline, mink and racoon parvoviruses. *Virology*, 166(2), 293-307.
- Pereira, C. A, Monezi, T. A, Mehnert, D. U., D'Angelo, M, & Durigon, EL, (2000). Molecular characterization of canine parvovirus in Brazil by PCR. *Veterinary Microbiology*, 75(2), 127-33.
- Perez, R., Francia, L., Romero, V., Maya, L., Lopez, I., & Hernandez, M. (2007). First detection of canine parvovirus type 2c in South America. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 147-52.
- Pollock, R.V. H., & Coyne, M. J., (1993). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23(3), 555-568.

- Pradipta, I. S., Sodik, D. C., Lestari, K., Parwati, I., Halimah, E., Diantini, A., & Abdulah, R. (2013). Antibiotic resistance in sepsis patients: evaluation and recommendation of antibiotic use. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(6), 344-52.
- Prittie, J., (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(3), 167-76.
- Reading, P. C., Bozza, S., Gilbertson B., Tate, M., Moretti, S., Job, E. R., Crouch, E. C., Brooks, A. G., Brown, L. E., Bottazzi, B., Romani, L., & Mantovani, A. (2008). Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. *The Journal of Immunology*, 180(5), 3391–3398.
- Ristagno, G., Fumagalli, F., Bottazzi, B., Mantovani, A., Olivari, D., Novelli, D., & Latini, R. (2019). Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Frontiers in immunology*, 10(1), 823.
- Sarpong, K. J., Lukowski, JM., & Knapp, CG. (2017). Evaluation of mortality rate and predictors of outcome in dogs receiving outpatient treatment for parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251(9):1035-1041.
- Sasaki, K., Fujita, I., & Hamasaki, Y. (2002). Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 8(1), 76-80.
- Savigny, M. R., & Macintire, D. K. (2010) Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 132-142.
- Schoeman, J. P., Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2013). Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *New Zealand Veterinary Journal*, 61(4), 217-22.
- Sedlacek H.S., Ramsey D. S., Boucher J. F., Eagleson J. S., Conder G. A., & Clemence R. G. (2008) Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6), 533-7.
- Silva, M. M. O., Castro, T. X, Costa, E. M, Trancoso, T. A. L, Mendes-de-Almeida F., Labarthe N. V, & Garcia R. C. N. C, (2013). Comparison of three laboratorial tests for diagnosis of canine parvovirus infection. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine and Animal Science*, 65(1), 149-52.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.D., Coopersmith, CM., Hotchkiss, RS., Levy, M.M., Marshall, JC., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., van der Poll, T., Vincent, J.L., & Angus, D.C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801-810.
- Song, J., Moon, S., Park, D. W., Cho, H. J., Kim, J. Y., & Park, J. (2020). Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic

- shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*, 99(1), e20495.
- Sönmezer, C., & Tülek, N. (2015). Sepsiste Tanı, Biyobelirteçler ve Yeni Yaklaşımlar. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 23(2), 153–161.
- Stander, N., Wagner, W.M., Goddard, A., & Kirberger, R. M. (2010). Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 51(3), 358.
- Sunghan, J., Akatvipat, A., Granick, J. L., Chuammitri, P., & Boonyayatra, S. (2019). Clinical factors associated with death during hospitalization in parvovirus infection dogs. *Veterinary Integrative Sciences*, 17(2), 171–180.
- Sykes, J. E. (2014). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. In *Canine and Feline Infectious Diseases* (pp. 141–151). Elsevier Saunders.
- Szarková, A., Tóthová, C., Weissová, T., Lukáč, B., Turňa, H., Kottferová, L., & Nagy, O. (2023). Evaluation of acute phase proteins in dogs suffering from various diseases. *International Journal of Veterinary Science*, 12(1), 82-88. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2022.167>
- Takagi, Y., Yasuhara, T., & Gomi, K. (2001). Creatine kinase and its isozymes. *Rinsho Byori*, 49(1) 52-61.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 140(6):805-20.
- Tong, M., Carrero, J. J., Qureshi, A. R., Anderstam, H. O; Barany, P., Axelsson, J., Alvestrand, A., Stenvinkel, P., Lindholm, B., & Suliman, M. E. (2007) Plasma Pentraxin 3 in Patients with Chronic Kidney Disease: Associations with Renal Function, Protein-Energy Wasting, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2(5), 889-897.
- Truyen, U., Steinle, A., Bruckner, L., Lutz, H., & Mostl, K. (2000). Distribution of antigen types of canine parvovirus in Switzerland, Austria and Germany. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 142(3), 115-19.
- Truyen U. (2006). Evolution of canine parvovirus—A need for new vaccines?, *Veterinary Microbiology*, 117(1), 9-13
- Tuteja, D., Banu, K., & Mondal, B. (2022). Canine parvovirology-A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 82(1), 101765.
- Ulaş, E. N. (2015). Köpeklerde parvoviral enteritisin tedavisinde antiviral kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Van den Berg, M. F., Schoeman, J P., & Defauw, P. (2018). Assessment of acute kidney injury in canine parvovirüs infection: comparison of kidney injury biomarkers with routine renal function parameters, *Veterinary Journal*, 242, 8–14.
- Vermeulen, K., Berneman, Z. N., & Van, B. (2003). Cell cycle and apoptosis. *Cell Proliferation*, 36(1), 165-75.
- Vincent, J. L., Opal, S. M., Marshall, J. C., & Tracey, K. J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *The Lancet*, 381(9868), 774-775.
- Wang, G., Jiang, C., & Fang, J. (2022). Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 26(1), 167.
- Yılmaz, Z., & Senturk, S. (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 643-650.
- Yöntem, M., Erdoğan, B. S., Akdoğan, M., & Kaleli, S. (2017). Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kardiyak Markörlerin Önemi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 11-17.
- Zhou, H., Cui K., Su X., Zhang H., Xiao B., Li S., & Yang, B. (2025). Overview of Recent Advances in Canine Parvovirus Research: Current Status and Future Perspectives. *Microorganisms*, 13(1), 47.



*Eğrencel düşünün
yereli gazeten...*

