



**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE
PARVULYTE JELİN® ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**
Derya KAMÇICI

Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abuzer ACAR

Tez No: 2023-006

Afyonkarahisar

**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS**

**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE PARVULYTE
JELİN® ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Derya KAMÇICI**

**Danışman
Prof. Dr. Abuzer ACAR**

Tez No: 2023-006

AFYONKARAHİSAR

**Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.**

Proje No: "20.SAĞ.BİL.16"

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda** Derya KAMÇICI tarafından hazırlanan “Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Parvulyte Jelin® Etkinliğinin Araştırılması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 02/02/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği / oy çokluğu** ile **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir

Başkan

Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE

İmza

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Pelin Fatoş POLAT
DİNÇER

İmza

Üye

Prof. Dr. Abuzer ACAR

İmza

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

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

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

beyan ederim.

02/02/2023

İmza
Derya KAMÇICI

ÖZET

PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE PARVULYTE JELİN® ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada parvoviral enteritli köpeklerde Parvulyte®'ın etkinliğinin ortaya konulması amaçlandı. Çalışmanın hayvan materyalini Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği ve İzmir ilinde bulunan özel veteriner kliniklerine getirilen ve yapılan klinik muayene ve immunokromatografik hızlı test kitleri sonucunda parvoviral enterit tanısı konan 14 köpek oluşturdu. Parvoviral enterit tanısı konulduktan sonra köpekler sıvı tedavisi+vitamin-mineral-elektrolit-aminoasit takviyesi+pantoprazol+sefazolin sodyum+maropitant sitrat (Grup I, n=7) ve sıvı tedavisi+vitamin-mineral-elektrolit-aminoasit takviyesi+pantoprazol+sefazolin sodyum + maropitant sitrat+Parvulyte® (Grup II, n=7) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 7 günlük tedavi uygulandı. Grup II'deki köpeklerde lenfosit sayısında artış sağlandığı, antikor titrelerinde daha hızlı bir yükselmenin olduğu ve oluşturulan dışkı skorlama tablosuna göre klinik iyileşmenin daha hızlı olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak Parvulyte®'ın parvoviral enteritli köpeklerde klinik iyileşmeyi hızlandırarak hospitalizasyon süresini kısalttığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: CPV, Köpek, Parvoviral enterit, Parvulyte,

SUMMARY

RESEARCH OF EFFECTIVENESS OF PARVULYTE GEL® IN DOGS WITH PARVOVIRAL ENTERITIS

In this study, it was aimed to demonstrate the efficacy of Parvulyte® in dogs with parvoviral enteritis. The animal material of the study consisted of 14 dogs that were diagnosed with parvoviral enteritis as a result of clinical examination and immunochromatographic rapid test kits brought to Afyon Kocatepe University Veterinary Health Application and Research Center Internal Diseases Clinic and private veterinary clinics in Izmir. After the diagnosis of parvoviral enteritis, dogs were treated with fluid therapy+vitamin-mineral-electrolyte-amino acid supplementation+pantoprazole+cefazolin sodium+maropitant citrate (Group I, n=7) and fluid therapy+vitamin-mineral-electrolyte-amino acid supplementation+pantoprazole +cefazolin sodium + maropitant citrate+Parvulyte® (Group II, n=7). Both groups were treated for 7 days. It was observed that the dogs in Group II had an increase in the lymphocyte count, a faster increase in antibody titers, and a faster clinical recovery compared to the stool scoring table created. As a result, it was concluded that Parvulyte® accelerated the clinical recovery and shortened the hospitalization time in dogs with parvoviral enteritis.

Keywords: CPV, Dog, Parvoviral enteritis, Parvulyte

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan danışmanım Prof. Dr. Abuzer ACAR' a,

Tez çalışmasındaki ve tez yazım sürecindeki destek ve yardımlarından dolayı Öğr. Grv. Dr. Ahmet Cihat TUNÇ ve Vet. Hek. Sercan Hüseyin BAYENDUR' a,

Hayatımın her alanında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca hep yanımda olup beni maddi ve manevi destekleyen meslektaşım ve ağabeyim Vet. Hek. Ali KAMÇICI' ya, annem Rahime KAMÇICI ve babam Kadri KAMÇICI'ya, değerli dostum ve meslektaşım Vet. Hek. Ayşegül GÖÇER'e,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde finansal destek sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK)' ne en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Derya KAMÇICI

Afyonkarahisar

2023

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ SAYFASI	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÇİZELGELER	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Patofizyoloji	1
1.2. Klinik Bulgular	3
1.3. Tanısal Testler	4
1.3.1. Tam Kan Sayımı	5
1.3.2. Tanısal Görüntüleme	6
1.3.3. Endokrin ve Diğer Biyobelirteçler	6
1.4. Tedavi	7
1.4.1. Vasküler Erişim ve Sıvı Tedavisi	7
1.4.2. Onkotik Destek	9
1.4.3. Antiemetikler	10
1.4.4. Antibiyotik Kullanımı	10
1.4.5. Enteral Beslenme	11
1.4.6. Analjezi	11
1.4.7. Ayakta Tedavi	12
1.4.8. Antiviral Stratejiler	12
1.4.9. İmmün Plazma	13
1.4.10. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör	14
1.4.11. Fekal Transfaunasyon	14
1.5. Önleyici Stratejiler ve Aşılama	15
1.6. Prognoz	16
1.7. İmmunoglobulin Y	16
1.7.1. İmmunoglobulin Y'nin Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri	17
1.7.2. IgY Üretimi	19

1.7.3.İmmunoglobulin Y'nin Terapötik Uygulamaları	20
1.7.3.1.Antibakteriyel Aktivite	20
1.7.3.2.Antiviral Aktivite	22
1.7.3.3.Antifungal Aktivite	23
1.7.3.4.Antiparaziter Aktivite	23
2. MATERYAL ve METOT	24
2.1. Hayvan Materyali	24
2.2.Çalışma Grupları	24
2.3. Numunelerin Alınması ve Ölçümler	25
2.4. Dışkı Skorlaması	26
2.5. İstatistik Analizler	27
3. BULGULAR	28
3.1. Hematolojik Bulgular	28
3.2. Dışkı Skoru Bulguları	29
3.3. Antikor Titresi Bulguları	31
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
6. KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

CPV: Canine parvovirus

ELISA: Enzim bağlantılı immunosorbent tahlili

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

DNA: Deoksiribo nükleik asit

ml: Mililitre

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

kg: Kilogram

mEq : Miliekivalan

L: Litre

g: Gram

dl: Desilitre

spp.: Türleri

REE: Dinlenme anındaki enerji harcaması

kcal: kilokalori

CA: Canlı ağırlık

SC: Subkutan

PO: Per os

IgY: İmmunoglobulin Y

IgG: İmmunoglobulin G

IgE: İmmunoglobulin E

kDa: Kilodalton

α : alfa

β : beta

γ : gama

μ g: mikrogram

FCA: Freund'un komplet adjuvantı

FIA: Freund'un inkomplet adjuvantı

TNF: Tümör nekroz faktör

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

$\gamma\delta$: gama-mi

CD: Farklılaşma kümesi
H.pylori: Helicobacter pylori
H: Hemaglutinin
N: Nöroaminidaz
C.albicans: Candida albicans
T.evansi: Trypanosoma evansi
µL: mikrolitre
EDTA: Etilen diamin tetra asetikasit
G: Gauge
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
WBC: Beyaz kan hücresi
NEU: Nötrofil
RBC: Kırmızı kan hücresi
HCT: Hematokrit
PLT: Platelet
LYM: Lenfosit
MCV: Ortalama korpüsküler hacim
MCH: Ortalama korpüsküler hemoglobin
HGB: Hemoglobin
TGF: Tümör büyüme faktör

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 2.1. Dışkı Skarlama Tablosu	26
Çizelge 3.1. Grup II’de yer alan köpeklerin LYM verilerine dair istatistik analizler	28
Çizelge 3.2. Grup I’de yer alan köpeklerin 0, 3 ve 7.günlerdeki dışkı skorlamaları	30
Çizelge 3.3. Grup II’de yer alan köpeklerin 0, 3 ve 7.günlerdeki dışkı skorlamaları	30
Çizelge 3.4. Grup I’de yer alan köpeklerin dışkı skoru verilerine dair istatistik analizler	30
Çizelge 3.5. Grup II’de yer alan köpeklerin dışkı skoru verilerine dair istatistik analizler	31
Çizelge 3.6. Grup I’de yer alan köpeklerin 0, 7 ve 14.günlerdeki antikor titreleri	32
Çizelge 3.7. Grup II’de yer alan köpeklerin 0, 7 ve 14.günlerdeki antikor titreleri	32
Çizelge 3.8. Grup I’de yer alan köpeklerin antikor titresi verilerine dair istatistik analizler	33
Çizelge 3.9. Grup II’de yer alan köpeklerin antikor titresi verilerine dair istatistik analizler	33

1.GİRİŞ

Parvoviral enterit, tüm dünyada yavru köpeklerdeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kanin parvovirus, Protoparvovirus genusuna ve Parvoviridae familyasına mensup olan, gastrointestinal sistem, kemik iliği, lenfoid doku ve kardiyak myositlerin hızlı bölünen hücrelerini enfekte eden tek sarmallı bir DNA virüsüdür. Kanin parvovirusun orijini tam anlamıyla bilinmemektedir ancak %98 oranında yapısal homoloji paylaşması nedeniyle felin panlökopeni virüsünün köpekleri enfekte edebilen bir varyantı olarak ortaya çıkmış olabileceği teorisi mevcuttur. Parvoviridae familyası vahşi memeli hayvanlarda da bulunduğu için vahşi yaşamdan gelen genetik varyasyonların da CPV-1 ve CPV-2'nin evriminde rol oynamış olabileceği düşünülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Mylonakis vd., 2016).

Köpeklerin minut virüsü olarak da bilinen CPV-1, ilk olarak 1960'lı yılların sonunda köpeklerde gastrointestinal ve solunum sistemi enfeksiyonlarının bir nedeni olarak keşfedilmiştir. CPV-1'in mutasyonu on yıl sonrasında belirgin şekilde farklı bir varyant olan CPV-2 ile sonuçlanmış ve daha önce CPV'ye maruz kalmamış yetişkin ve genç köpeklerde ilk pandemik salgınlara neden olmuştur. CPV-1 ve CPV-2'nin ilk izolasyonundan günümüze kadar CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c olmak üzere üç varyant ortaya çıkmıştır. Hastalık, CPV-2 suşlarına karşı geliştirilen ve uygulanan aşılarla rağmen hala önemini korumaktadır (Decaro vd., 2007; Lamm ve Rezabek, 2008).

1.1.Patofizyoloji

CPV-2 suşları, evcil köpekler dışındaki rakun, kedi, çakal ve kurtlar gibi memeli konakçıları enfekte edebilmeleri, çevrede birçok yerde bulunabilmeleri ve uygun

koşullar altında bir yıldan fazla süre canlı kalabilmeleri nedeniyle enfeksiyon stratejilerine karşı oldukça dirençlidir. Parvovirüsün bulaşması dışkı, kusmuk ve fomitlerdeki virüse maruz kalındıktan sonra fekal-oral yolla gerçekleşmektedir (Sykes, 2014; Mazzaferro, 2020).

Virüs ilk olarak orofaringeal ve mezenterik lenf düğümleri ile timusta replike olmakta ve enfekte hayvanlar virüse maruz kaldıktan sonraki 1-5 gün içerisinde viremik hale gelmektedirler. Sonrasında CPV-2 bağırsak epitel kriptleri, kemik iliği, dil epiteli, oral kavite, kardiyak myositler ile akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklerin hızlı bölünen hücrelerini hedeflemektedir. Maruz kalmayı ve 4-14 gün arasında değişen inkübasyon periyodunu takiben klinik belirtilerin başlamasından birkaç gün önce virüs saçılımı başlamakta ve 7 gün sonra virüs saçılımı önemli ölçüde azalmaktadır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Sykes, 2014; Strom vd., 2015; Sime vd., 2015; Ford vd., 2017).

Bağırsaktaki hızlı bölünen hücreler, kript hücreleridir. Bu hücreler, yaşlanmış veya hasar görmüş villöz hücrelerin yerini alacak hücrelerdir. Bu sebeple hem kript hücreleri hem de villuslar birkaç gün içerisinde kaybolabilmektedir. Enterosit döngüsünün bozulması aynı zamanda erozyona uğramış basal laminayı açığa çıkarmakta ve bu da besinlerin malabsorpsiyonu ve enterik bakteriyel translokasyonun yanı sıra klinik kusma ve hemorajik diyare belirtilerine neden olmaktadır. Timustaki viral enfeksiyon, timik korteksin yıkımına ve kollapsına neden olmaktadır. Bu durum kemik iliğindeki lökosit prekürsörlerinin yıkımlanmasıyla birlikte lökopeni ile sonuçlanmaktadır. Artan bağırsak geçirgenliği sonucunda bakteriyel girişe olanak vermektedir. Bakteriler, diffuz hemorajiye neden olacak şekilde lamina propriayı aşındırmaktadır. Yetersiz immunité ve enterik bakterilerin translokasyonundan kaynaklanan bakteriyemi birleştğinde etkilenen hayvanlarda septik şok, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, çoklu organ yetmezliği ve ölüm şekillenebilmektedir (Decaro vd., 2005; Decaro ve Buonavoglia, 2012; Sykes, 2014; Mazzaferro, 2020).

1.2.Klinik Bulgular

Fizik muayene bulguları, hastanın eşkali ve hekimin görüşü CPV enfeksiyonu tanısını destekleyebilse de patognomonik değildir. Parvoviral enteritin en sık görülen klinik belirtileri letarji, iştahsızlık, kusma ve ishaldir. İshal, yumuşak mukoidden, sıvı ve hemorajik görünüme kadar değişebilmektedir. İntestinal mukozanın dökülmesi dışkıya kırmızı jelatinimsi bir görünüm verebilmektedir. Gastrointestinal sıvı kayıpları ile hipovolemik şoka kadar ilerleyen interstisyel dehidrasyon hızlıca meydana gelebilmektedir. Enterositlerdeki emilimin azalması, sistemik bakteriyemi ve yeterli hepatik ve kas glikojen depolarının eksikliği belirgin bir hipoglisemi ile sonuçlanabilmekte ve kendini nöroglikopeni ve nöbetler ile gösterebilmektedir. Ayrıca var olan sistemik yangı ve bakteriyemi, hipotansiyon ve organ yetmezliği ile birlikte septik şoka neden olabilmektedir (Sykes, 2014; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020).

Klinik belirtilerin şiddeti yaşa, koruyucu antikor titresine ve hastalık süresine göre değişebilmektedir. Varsayımsal olarak parvovirüs tanısını koymak için tek başına klinik belirtilerin ve fizik muayene bulgularının kullanılmasının tanısal değeri %58'dir. Şüphe indeksi, bireysel olarak hastanın yaşına ve aşılama durumuna göre artabilmektedir. Klinik belirtilere ek olarak, fizik muayenede mukozal solgunluk, uzamış kapiller dolum zamanı, ateş veya hipotermi ve abdominal rahatsızlık ortaya çıkabilmektedir. İnce bağırsaklarda invaginasyon oluşabilmekte ve bu durum abdominal palpasyonda ağrılı, sert, tübüler yumuşak doku kitlesi etkisi yaratabilmektedir (Rallis vd., 2000; Kalli vd., 2010; Faz vd., 2019).

Yavru köpeklerdeki nörolojik bulgular myokardite sekonder gelişen hipoksi, hipoglisemi, intrakranial tromboz ve hemorajiden kaynaklanmaktadır. Nadir de olsa yavru köpeklerde eritema multiforme, lökoensefalopati ve poreensefali ile

periventriküler ensefalitin yanı sıra CPV-2 ile enfekte kedilerde klinik hastalık intrakranial apseler bildirilmiştir (Gamoh vd., 2003; Schaudien vd., 2010; Woldemskel vd., 2011; Decaro vd., 2011; Miranda vd., 2014; Sykes vd., 2014; Marenzoni vd., 2019).

1.3.Tanısal Testler

Enfekte hayvanlar, enfeksiyondan sonraki üç gün içinde virüsü dışkılarıyla saçabilmekte ve bu saçılım enfeksiyondan 4-7 gün sonra zirveye ulaşmaktadır. Enfekte hayvanların izole edilerek hayvan hastanelerinde ve barınaklarda hastalığın yayılmasını azaltmaya yönelik girişimler açısından kesin tanı oldukça önemlidir. Enzim bağlantılı immunosorbent tahlili (ELISA) ile pozitif ve negatif sonuç veren köpeklerde klinik belirtiler benzerdir. Bu nedenle, CPV-2 enfeksiyonunun tespitinde kullanılan yöntem erişilebilir ve kesin olmalıdır (Proksch vd., 2015).

CPV-2 antemortem olarak dışkıda, orofaringeal sürüntülerde ve tam kanda saptanabilmektedir. Kesin tanı ELISA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), elektron mikroskobu, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonunu içeren çeşitli saptama yöntemleri kullanılarak dışkıda veya orofaringeal sürüntülerden virüs partiküllerinin saptanmasına bağlıdır. Günümüzde, virüs tespiti için DNA tabanlı PCR yöntemleri en hassas ve spesifik yöntem olarak kabul edilmektedir. Elektron mikroskobu, hemaglutinasyon ve virüs izolasyonu gibi diğer yöntemler özel laboratuvarlarda sınırlı olarak mevcuttur ve ELISA veya PCR yöntemleri kadar duyarlı değildirler (Decaro vd., 2005; Maarkovich vd., 2012; Decaro vd., 2013).

Kanin parvovirüsün başlangıç taraması ve saptanması için kullanılan en yaygın yöntem, PCR gibi moleküler yöntemler ile karşılaştırıldığında yüksek derecede duyarlılığa ancak orta ila düşük özgüllüğe sahip klinik içi immunokromatografik ELISA'nın kullanılmasıdır. Klinik enfeksiyon belirtileri olan ELISA pozitif tüm

hayvanlar gerç k pozitif olarak kabul edilmelidir. Son on gün içinde modifiye canlı virüs ile yapılan a ılamalar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Buna karşın, yakın zamanda a ılanmı , kusma ve ishal gibi klinik belirtileri olan yavru köpeklerde çoğu vaka, a ının kendisinden ziyade CPV'nin saha suçu ile gerçek enfeksiyon veya diğer gastrointestinal enfeksiyonlardan muzdarip olmaktadır (Decaro vd., 2007; Decaro vd., 2010; Kantere vd., 2015).

Fekal ELISA testinin yanlış negatif olabilmesinin birçok nedeni bulunmaktadır. Fekal CPV viral yükünün az olması ve serum antikor titrelerinin yüksek olması yanlış negatif sonuçların nedenleri arasında yer almaktadır. ELISA ile pozitif sonuç elde edilebilmesi için dışkı numunelerinin 106 kopya DNA içermesi gerekmektedir. Gastrointestinal sistemdeki CPV antikorları virüs partiküllerini ayırabilmekte ve ELISA ile tespit edilmelerini engelleyebilmektedir (Macintire ve Smith-Carr, 1996; Prittie, 2004; Mazzaferro, 2020).

1.3.1.Tam Kan Sayımı

CPV'nin aktif olarak çoğalan kemik iliği, timüs ve diğer lenfoid doku hücrelerine saldırması nedeniyle CPV'li hastalarda total lökosit sayısı ve l kon tropeni varlığı önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir. Lenfopeni, CPV ile enfekte yavruların yanı sıra kanin koronavir s nden etkilenen yavrularda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle etkilenen hastalarda CPV tanısını desteklemede diğer testler ile birlikte kullanılmaktadır. Hastalığın seyri sırasındaki sitopeni varlığı hayatta kalmanın tahmin edilmesinde yararlı olabilmektedir. Hayatta kalmada nötropeni açısından anlamlı bir fark olmadığı ancak yatış anında ve 48 saatlik hospitalizasyon süresinde toplam lökosit sayısının 4500/ml'den yüksek ve lenfosit sayısının 1000/ml'den yüksek olmasının sa  kalımı güçlü bir şekilde  ng rd   bildirilmiştir (Goddard vd., 2008; Castro vd., 2013).

1.3.2.Tanısal Görüntüleme

Tanısal görüntüleme yöntemleri CPV için büyük ölçüde spesifik değildir. Hastalığın erken döneminde abdominal radyografiler normal görünebilmekte, ardından ince bağırsağın gaz veya sıvı ile distansiyonuyla radyografik ileus belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Abdominal ultrasonografi bulguları da spesifik değildir. Mide, ince ve kalın bağırsağın tüm bölümlerinde gaz ve sıvı distansiyonu, etkili olmayan peristaltizm ve ileus bulguları bulunmaktadır. Bununla birlikte ultrasonografi, antiemetik ilaçların uygulanmasına rağmen inatçı ve şiddetli kusması olan hayvanlarda gastrointestinal yabancı cisim, obstrüksiyon veya invaginasyon gibi diğer kusma ve ishal nedenlerini dışlamak açısından yarar sağlamaktadır. Ultrasonografik anormalliklerin derecesi, CPV'li köpeklerde hastalığın ciddiyeti ile pozitif ilişki içerisinde (Stander vd., 2010; Mazzaferro, 2020).

1.3.3.Endokrin ve Diğer Biyobelirteçler

CPV ile enfekte olan hayvanlarda, diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi stres tepkisi ve kortizol konsantrasyonu artmakta ve hospitalizasyondan 24-48 saat sonra ölümün öngörücüsü olan hasta ötiroid sendromu gelişebilmektedir. Hayvanın nötropenik olduğu süre boyunca endojen granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi serum magnezyum seviyeleri azalmaktadır ancak bu bulgu hastalık sonucu ile ilişkilendirilmemektedir. C-reaktif protein, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, serum trigliserit, lipit peroksidaz, çinko, pankreatik lipaz ve plazma sitrülün seviyelerinde de CPV enfeksiyonuna yanıt olarak değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu testler tek başlarına morbidite ve mortalitenin tahmininde kullanışlı değildirler. Buna karşın enfeksiyonun şiddetinin tahmininde yararlı olabilmektedirler. Ek olarak, hipovolemi ile birlikte vasküler endotel hasarı, sistemik yangı ve koagülasyon kaskadının

aktivasyonu gibi yangısal biyobelirteçlerin varlığı hastayı hiper pıhtılaşma durumuna yatkın hale getirmektedir. Bu olasılık intavenöz kateterlerin bakımında ve tromboflebit gelişiminde bir faktör olabileceği gibi ciddi vakalarda hedef organ hasarına katkıda bulunabilmektedir (Schoeman vd., 2007; Yilmaz ve Senturk, 2007; Schoeman ve Herrtage, 2008; Kocaturk vd., 2010; McClure vd., 2013; Sykes, 2014; Kalli vd., 2017; Mazzaferro vd., 2020).

1.4.Tedavi

Parvoviral enterit tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavileri içermektedir. Klinik belirtilerdeki iyileşme genellikle lökosit sayısındaki yükselmeye karşılık gelmektedir. Bununla birlikte aspirasyon pnömonisi, devam eden hipoglisemi, ödemli hipoalbuminemi veya invaginasyon gibi olumsuz sekellerin gelişmesi, daha yüksek morbidite ve daha uzun hospitalizasyon süresi ile sonuçlanabilmektedir. Parvoviral enterit tedavisinde hasta sahipleri için birincil zorluklardan ve sınırlayıcı faktörlerden biri hospitalizasyon ve tedavi maliyetidir. Avustralya’da yapılan bir çalışmada parvovirüs vakalarının çoğunun, sosyoekonomik olarak ayrıcalıklı olmayan bölgelerde görüldüğü bildirilmiştir. Muhtemel eğitim eksikliği ve aşılama için finansal fırsatın bulunamaması nedeniyle dezavantajlı bölgelerdeki köpeklerin hastalığa yakalanma riskini daha yüksek hale getirmektedir. Parvoviral enteritli bir hayvanın ayakta tedavi veya ötenazi yerine standart tedaviyi almak üzere hospitalize edilip edilmeme kararı büyük ölçüde hasta sahibinin bakım masraflarını ödeme gücüne ve istekliliğine bağlıdır (Brady vd., 2012; Zourkas vd., 2015; Kelman vd., 2019; Sykes, 2014; Mazzeferro, 2020).

1.4.1.Vasküler Erişim ve Sıvı Tedavisi

CPV'nin altın standart olarak kabul edilen tedavisi intravasküler sıvı hacmini restore etmek, interstisyel sıvı kayıplarını gidermek ve hidrasyonun sürdürülmesini sağlamak için intravenöz sıvıların uygulanmasını içermektedir. Sıvı kaybını en aza indirmek için antiemetik ve gastroprotektan ajanların uygulanması, analjezi ve beslenmenin sağlanması ile sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesine yönelik uygulanan antibiyotikler ise tedavinin yardımcı bileşenlerini oluşturmaktadır. Sıvı tedavisinin olmazsa olmazı damar yolu erişiminin sağlanmasıdır. Hipovolemik veya interstisyel dehidre hastaların çoğunda vasküler erişimin sağlanması zorlayıcı olabilmekte ve kemik içi kateter yerleştirilmesini veya vasküler cut-down uygulamasını gerekli kılabilir. Yerleştirilen kateterin kusma ve dışkı içeriği ile kontaminasyon riskini önlemek için juguler kateter yerleştirilmesi tercih edilmektedir. Hipovolemik hastaların birçoğunda vasküler erişimin sağlanması zorlayıcı olduğundan zaman kazanmak adına kemik içi erişim sağlanması düşünülmelidir. Gerekli durumlarda, intravenöz olarak verilebilen herhangi bir sıvı kemik içi kateter aracılığıyla da verilebilmektedir (Hughes ve Beal, 2000; Macintire, 2008; Allukian vd., 2017).

Vasküler erişim sağlandıktan sonra dengeli izotonik kristalloid sıvı uygulanmalıdır. Başlangıçtaki sıvı uygulama hacmi ve hızı, büyük ölçüde interstisel dehidrasyonun derecesine ve hipovoleminin mevcut olup olmadığına bağlıdır. Hasta taşikardi, bradikardi, hipotermi, uzamış kapiller dolum zamanı ve hipotansiyon gibi hipovoleminin klinik belirtilerini gösteriyorsa, intravenöz sıvı mümkün olan en kısa sürede artımlı boluslar halinde (20 ml/kg) uygulanmalı ve perfüzyon parametleri yakından izlenmelidir. İntravasküler hacim restore edildikten sonra interstisyel sıvı kayıplarının yerine konması gerekmektedir. Hastanın interstisyel hidrasyon açığı hesaplanmalı ve buna sonraki 12-24 saat içindeki idame sıvı gereksinimleri ve devam eden kayıplar eklenerek uygun miktarda sıvı verilmelidir. Bir gram vücut ağırlığı, bir mililitre sıvı kaybına eşit olarak kabul edildiği için sıvı kaybını izlemenin basit bir yöntemi olarak hasta sık sık tartılmalıdır. İntravasküler ve interstisyel hacim restore edildikten sonra devam eden sıvı kaybı, üçüncü boşlukları korumak şartıyla hastanın vücut ağırlığına eşit kabul edilmektedir (Mazzaferro, 2020).

Sıvı sağlanmasına ek olarak, CPV'li hastalarda gözlemlenen asit-baz ve elektrolit dengesizliklerinin giderilmesi için kristalloid sıvılar kullanılabilir. CPV'li hastaların büyük bir kısmında asit-baz durumu normal olsa da kusma ile hidroklorik asit kaybı hipokloremik metabolik alkaloz gelişimine neden olabilmektedir. Hastanın serum potasyum değerine göre uygulanan sıvılara uygun miktarlarda potasyum klorür desteği sağlanabilmektedir. CPV'li hastalarda hipoglisemi yaygın olarak gözlenmektedir. Bu nedenle serum glikoz konsantrasyonu monitörize edilmeli ve gerektiğinde glikoz takviyesi sağlanmalıdır. Elektrolit düzeylerinin ve kan glikoz konsantrasyonunun düzenli olarak monitörize edilemediği durumlarda uygulanan sıvıya 20-40 mEq/L potasyum klorür ve %2.5-5 dekstroz eklenebilmektedir (Heald vd., 1986; Decaro vd., 2007; Sykes vd., 2014; Hasuda vd., 2020; Mazzaferro, 2020).

1.4.2. Onkotik Destek

CPV'li hastalarda dışkı ile sıvı kaybı, enteral besin alımındaki yetersizlik ve albümin sentezi yerine akut faz proteinlerinin üretimi önemli derecede hipoproteinemiye neden olabilmektedir. Doğal veya sentetik kolloidler ile onkotik desteğin sağlanması kararı genellikle hekimin tercihinə, ticari ürünlere erişimin sağlanabilmesine, hasta boyutuna ve ihtiyacına göre verilmektedir. Serum albumin konsantrasyonunun 2 g/dl'nin altına düştüğü durumlarda morbidite ve mortalite artmaktadır. Ayrıca, albüminin serbest radikallerin temizlenmesine ve ilaç taşınmasına katkıda bulunması CPV'li köpeklerde albumin replasmanını gerekli kılmaktadır. Albumin, taze, taze-donmuş plazma veya konsantre albumin ürünleri kullanılarak restore edilebilmektedir. Serum albumin konsantrasyonunu 0.5 g/dl artırabilmek için yaklaşık 20 ml/kg plazma uygulanması gerekmektedir. 12 saat arayla, 6.6-11 ml/kg dozda intravenöz veya intraperitoneal uygulanan 3 doz taze donmuş plazma uygulamasına dair anektodal raporlar, bu uygulamanın ciddi enfeksiyonların profilaksisinde etkili olabileceğini öne sürmektedir. Köpeklere özgü ticari albumin konsantreleri ciddi bir immun stimülasyon riski olmaksızın albümini restore etmek

için kullanılabilir. Daha fazla onkotik desteğin gerektiği durumlarda hidroksietil nişasta (20-30 ml/kg/gün) uygulanabilir (Mazzaferro vd., 2002; Cohn vd., 2007; Martin vd., 2008; Dodd, 2012; Mazzaferro vd., 2020).

1.4.3.Antiemetikler

CPV'li hastalarda sıvı tedavisi ve enteral beslemeye ek olarak antiemetik kullanımı kusmayı azaltmada önemlidir. CPV'li hastalarda antiemetik kullanımına dair yapılan çalışmalarda antiemetik kullanılmayan hastalarda hospitalizasyon süresinin arttığı bildirilmiştir. Metoklopramid, ondansetron ve maropitant kullanımının karşılaştırıldığı randomize, prospektif bir çalışmada, kullanılan üç antiemetik ajanın da eşit derecede etkili olduğu ortaya konmuştur (Mantione ve Otto, 2005; Yalcin ve Keser, 2017; Sullivan vd., 2018).

1.4.4.Antibiyotik Kullanımı

CPV'li hastalar, şekillenen intestinal villöz kollaps ve koruyucu bağışıklık fonksiyonunun olmaması nedeniyle bakteriyel translokasyon açısından yüksek risk altındadır. CPV'li septik hastalarda *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* ve *Salmonella spp.* gibi çeşitli bakterilerin varlığı ortaya konmuştur. CPV'den etkilenen tüm hastalarda ampicilin, ampicilin-sülbaktam, sefovesin, sefoksitin, sefazolin sodyum, enrofloksasin ve metranidazol gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Kusma ve ishalden kaynaklanan devam eden sıvı kayıpları, hipotansiyon ve sepsis potansiyeli ile birleştiğinde, CPV'li köpeklerde akut böbrek hasarı gelişme ihtimali yükselmektedir. CPV'li köpeklerde idrar protein:kreatinin oranı, idrar özgül ağırlığı, glomerüler hasar ve renal tübüler hasarın diğer biyobelirteçlerinin önemli ölçüde arttığı ve dolayısıyla da bu köpeklerde gizli akut böbrek hasarı geliştiği ortaya konmuştur. Bu nedenle CPV'li hastalarda

kullanılabilecek çok sayıda geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonu olduğu için nefrotoksisite riski taşıyan aminoglikozid türevi antibiyotiklerin kullanımı önerilmemektedir (Sykes, 2010; Tupler vd., 2012; Dujvestin vd., 2016; Silva vd., 2017; Marks vd., 2018; van den Berg vd., 2018).

1.4.5.Enteral Beslenme

Enteral beslenme, enterosit atrofisinin önlenmesine yardımcı olmak ve iyileşme için gerekli besinlerin sağlanması için gerekmektedir. CPV'li köpeklerde erken dönemde enteral beslenmenin sağlanmasının morbiditeyi azalttığı ve hospitalizasyon süresini kısalttığı bildirilmiştir. Dinlenme anındaki enerji harcamasının (REE) hesaplanması için çeşitli formüller mevcuttur. Bireysel bir hastanın enerji ihtiyacının hesaplanması için kullanılan basit doğrusal bir formül $REE = kcal/gün = (30 \times CA) + 70$ 'tir. Bu formülde yer alan canlı ağırlık kilogram cinsinden vücut ağırlığını nitelemektedir. Hastaların REE'leri hospitalizasyon süresinde günden güne değişkenlik gösterebileceği için hastalık, hasar ve enfeksiyon gibi faktörlerin birer çarpan olarak gelişigüzel bir şekilde eklenmesi önerilmemektedir. CPV'li hastalarda nazogastrik sonda yerleştirilmesi enteral beslenmenin sağlamanın yanı sıra abdominal rahatsızlık, kusma ve regürjitasyonun önlenmesine de yardımcı olmaktadır. Sıvı enteral diyetler, hastanın REE'sinin %25'i oranında başlanabilmekte ve hekimin tercihi veya hastane kaynaklarına bağlı olarak aralıklı boluslar veya sabit oranlı infüzyonlar halinde uygulanabilmektedir. Ticari olarak temin edilebilen enteral beslenme ürünlerinin kalori alımının artırılmasında ve iştahın geri kazanılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (Mohr vd., 2003; O'Toole vd., 2004; Reineke vd., 2013; Mylonakis vd., 2016; Tenne vd., 2016; Chih vd., 2018).

1.4.6. Analjezi

CPV’li birçok hastada kusma, ileus ve muhtemel intususepsiyonun neden olduğu abdominal rahatsızlık bulunmaktadır. Opioid analjezikler ileus ve kusmayı tetikleyebilmektedir. Kısmi bir opioid agonisti olan buprenorfin ve kappa opioid reseptör alt tipine karşı agonist, mu reseptör alt tipine karşı ise antagonist etkili olan butorfanol analjezi amacıyla kullanılabilir. Sabit oranlı infüzyon şeklinde uygulanan lidokain gastrointestinal motiliteyi artırırken bir dereceye kadar da analjezi sağlayabilmektedir. Nörokinin-1 reseptör antagonisti olan maropitant, merkezi etkili antiemetik etkisine ek olarak CPV’li köpeklerde visceral analjezi sağlamaktadır. Aşırı vazokonstriksiyonu tetikleyebilen ve gastrointestinal perfüzyonu sınırlayabilen alfa-2 agonistleri ve gastrointestinal ve renal perfüzyonu olumsuz etkileyebilen nonsteroid anti-inflamtuvar ilaçların kullanımı kontraendike kabul edilmektedir (Marquez vd., 2015; Mylonakis vd., 2016; Mazzaferro, 2020).

1.4.7. Ayakta Tedavi

CPV ile enfekte olmuş hayvanlarda prognoz uygun tedavi olmadığı müddetçe olumsuzdur. Hospitalizasyon ve tedavi maliyeti prognozu etkileyebilecek sınırlayıcı bir faktör olduğu için, CPV enfeksiyonunda ayakta tedavi stratejileri kullanılarak %75-80’lik bir sağ kalım oranı bildirilmektedir. Ayakta tedavi stratejilerinin temelini subkutan sıvı uygulaması ile hidrasyon ihtiyacının giderilmesi, antiemetik kullanımı ve enteral beslenmenin sağlanması oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar CPV’li hayvanlarda intravenöz kateter yerleştirilerek perfüzyon parametreleri normale dönene kadar intravenöz kristalloid sıvı (15-45 ml/kg) verilmesini önermektedir. İntravenöz hacim restorasyonu ve perfüzyon sağlandıktan sonra etkilenen yavru köpeklerle tek doz sefovesin (8 mg/kg, SC), 24 saatte bir maropitant (1 mg/kg, SC), buprenorfin (2.02 mg/kg, SC), yüksek fruktozlu mısır şurubu, ticari olarak temin

edilebilir uygun bir diyet (1 ml/kg, PO), oral potasyum desteği ve her 6 saatte bir subkutan sıvı takviyesinin (30 ml/kg) sağlanması gerekmektedir (Sarpong vd., 2017; Venn vd., 2017; Mazzaferro, 2020).

1.4.8.Antiviral Stratejiler

İnsanlarda influenza virüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve bir nöroaminidaz inhibitörü olan oseltamivirin CPV'deki etkinliğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Oseltamivir ile tedavi edilen hayvanlarda vücut ağırlılığının arttığı ve total lökosit sayılarının korunduğu bildirilmiş olsa da hospitalizasyon süresinde kısıalma veya mortalitede bir azalma ortaya konmamıştır. CPV'nin nöroaminidaza sahip olmaması nedeniyle oseltamivirin bakterilerdeki nöroaminidaza etki ederek, bakterilerin kolonize olma ve toksin üretebilme yeteneklerini azalttığı ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların yönetiminde yardımcı olabileceği düşünölmektedir. Ancak insan ve kanatlı influenzalarında direnç oluşturabileceğinden oseltamivirin başka hastalıklarda kullanımı tartışmalıdır. Muhtemel bir antiviral tedavi olarak interferonların rolü CPV'li köpeklerde araştırılmaktadır. Rekombinant felin interferon-omeganın ateş, kusma, ishal ve ölüm olgularını azalttığı ve iştahın kazanılmasında olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur (Ishiwata vd., 1998; Minagawa vd., 1999; Martin vd., 2002; de Mari vd., 2003; Savigny ve Macintire, 2010; Sykes, 2014).

1.4.9.İmmun Plazma

Dolaşımdaki maternal antikor seviyelerinin düşmesi CPV enfeksiyonuna yakalanma riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Teorik olarak, parvovirüse bağlanan antikorlar parvovirüsün hücrelere bağlanma ve saldırma yeteneğini nötralize ederek enfeksiyonu ve replikasyon yeteneğini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Dolaşımdaki

anti-parvovirüs antikorlarının konsantrasyonunu artırma stratejileri potansiyel bir tedavi yöntemi olarak araştırılmaktadır. Deneysel olarak CPV oluşturulmuş köpeklerle hiperimmun plazmanın uygulanması kusma ve ishal insidansını etkili bir şekilde azaltmış ve sağ kalım oranını artırmıştır. Randomize bir çalışmada ise tek doz immun plazma uygulamasının total lökosit sayısı artırmada, viremiyi ve hospitalizasyon süresini azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir. İmmun plazmanın parenteral uygulanmasına ilişkin kesin olmayan bulgulara rağmen, CPV antikorlarının erken enteral uygulamasının klinik belirtilerin şiddetinin giderilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, antikorların erken uygulanmasının enfeksiyon riskini azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir (van Nguyen vd., 2006; Meunier vd., 2012; Gerlach vd., 2017; Mazzaferro, 2020).

1.4.10.Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

Lökopeni, CPV enfeksiyonu olan köpeklerde bozulmuş bağışıklık fonksiyonuna ve bakteriyemi ile ilişkili morbiditeye önemli derecede katkı sağlamaktadır. Köpek G-CSF'nin endojen konsantrasyonlarındaki artışların, deneysel parvoviral enteritli köpeklerde nötrofil sayılarında artış sağladığı bildirilmiştir. Rekombinant insan G-CSF kullanımının da nötrofil sayısını artırdığı ancak hospitalizasyon süresi ve sağ kalım üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Rekombinant köpek G-CSF'nin nötrofil sayısının yanı sıra monosit ve lenfosit sayısını da artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (Kraft ve Kuffer, 1995; Rewerts vd., 1998; Mischke vd., 2001; Duffy vd., 2010; Sykes, 2014; Armenise vd., 2019).

1.4.11.Fekal Transfaunasyon

Fekal mikrobiyota enterositlerin beslenmesi, koruyucu bariyer fonksiyonu, immun regülasyon ve gastrointestinal motilite dahil olmak üzere birçok işlevsel fayda

sağlamaktadır. Fekal mikrobiyotanın değişmesi CPV de dahil olmak üzere akut gastroenteritlerde ortaya çıkmaktadır. CPV'li köpeklerle probiyotik verilmesinin dehidrasyon derecesi, kusma ve ishal insidansı, dışkı skorlaması ve iştah açısından olumlu etkilere sahip olduğu ancak hospitalizasyon süresi ve sağ kalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Fekal mikrobiyotayı restore etmenin diğer metodlarından biri sağlıklı bir hayvandan akut hemorajik diyaresi olan hayvanlara dışkı naklinin yapılmasıdır. Sağlıklı bir köpek donöründen 10 ml steril %0.9 salin solüsyonu ile seyreltilen 10 gram dışkının CPV'li köpeklerle rektal uygulamasının araştırıldığı bir çalışmada ishalin daha erken düzeldiği, hospitalizasyon süresinin kısaldığı ve sağ kalımın arttığı ortaya konmuştur (DeCamargo vd., 2006; Arslan vd., 2012; Honneffer vd., 2014; Pereira vd., 2018; Mazzaferro, 2020).

1.5.Önleyici Stratejiler ve Aşılama

Hem vahşi hem de evcil köpeklerde subklinik enfeksiyon sırasında dışkı ile virüs saçılımı olmaktadır. Bu durum başta barınaklar olmak üzere kalabalık ve görece sağlıklı koşullarda barınan köpekler için önemli derecede enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Çevresel yüzeylere uygulanan %0.75'lik sodyum hipoklorit solüsyonu hayvan hastaneleri ve barınaklar gibi kalabalık barındırmanın mevcut olduğu alanlarda CPV'nin yayılmasını önemli ölçüde azaltmaktadır. Enfeksiyonu önlemenin tek yolu ise risk altındaki yavru köpeklerin izole edilerek CPV'ye maruz bırakılmamalarıdır. Yavruların enfeksiyondan korunmaya yönelik aşılama tamamlanana kadar diğer köpekler ile iletişiminin kısıtlanması önerilmektedir. Hayvan hastaneleri ve barınaklarda sıkı sanitasyon kuralları uygulanmalıdır. Muayenede kullanılan termometre, stetoskop, infüzyon pompaları gibi aletler ile muayene masaları ve kafesler CPV'ye karşı etkili deterjan ve virüsidal solüsyonlar ile düzenli olarak dezenfekte edilmelidir (Tupler vd., 2012; Sykes, 2014; Cavalli vd., 2018).

Sıkı hijyen stratejilerine ek olarak, CPV enfeksiyonu ve hastalığını önlemenin en etkili yöntemi, koruyucu antikorların üretilmesi amacıyla yürütülen dikkatli ve stratejik aşı programıdır. 6-16 haftalık köpekler daha duyarlı olmakla birlikte her yaş ve cinsten köpekte CPV enfeksiyonu görülebilmektedir. Aşılanmış annelerden doğan ve kolostrum almış yavru köpekler maternal antikorlar tarafından sağlanan pasif bağışıklığa sahiptirler. Dolaşımdaki maternal antikor seviyeleri 8-12 haftalık yaşta düşmeye başladığından bu dönemdeki yavruarda enfeksiyon riski daha yüksektir. Eğer anneden gelen maternal antikor konsantrasyonu düşükse dolaşımdaki maternal antikor seviyeleri 8-12 haftadan daha önce düşüş gösterebilmektedir. Bu nedenle aşılama stratejileri, maternal antikorların azaldığı zaman periyodu boyunca bir dizi aşılama ile doğal bağışıklığı uyarmaya yönelik uygulanmaktadır. Özellikle 49-69 günlük yavruardaki maternal antikorlar, aşı uygulaması ile üretilen antikorları etkileyebilmektedir. Bu nedenle yavru köpeklerde enfeksiyonun önlenmesine dair protokollerde aşılama zamanı önemli bir yer tutmaktadır. Mevcut aşı rehberleri 6 haftalık yaşta başlanarak 16 haftalık yaşa kadar her 21 günde bir aşı uygulanmasını önermektedir. Duyarlı ırklar ve maruz kalma riskinin yüksek olduğu kalabalık ortamlarda barınan köpeklere 18-20 haftalık yaşa kadar her 21 günde bir aşı uygulaması önerilmektedir. Dört veya beş doz aşı uygulandıktan sonra bir yaşında ve ardından her 3 yılda bir aşılamanın tekrarlanması önerilmektedir (Wilson vd., 2013; Wilson vd., 2014; Miranda ve Thompson, 2016; Mahon vd., 2017; Cavalli vd., 2018; Mazzaferro, 2020).

1.6.Prognoz

CPV’de prognoz hastalığın şiddetine ve hastanın uygun tedaviyi alıp almadığına göre değişmektedir. Bu nedenle CPV’de sağ kalım oranı %9-90 arasında değişkenlik gösterirken uygun tedaviyi alan köpeklerde sağ kalım oranının %60-90 olduğu bildirilmektedir. Düşük protein C seviyesi, düşük tiroksin seviyesi, artmış kortizol seviyesi, lenfosit sayısının 1000/ml’den az olması ve hipoalbuminemi ile birlikte ateş, hipovolemi ve zayıf perfüzyon bulguları mortalitede artış ile

ilişkilendirilmektedir. Lenfopeni ve hipoalbuminemi hospitalizasyon süresinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Kanin koronavirüs enfeksiyonu ve gastrointestinal parazitizm gibi komorbiditeler, hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Hastalığı atlatan hayvanlarda yaşam boyu immunité geliştiğı düşünölmektedir (Prittie, 2004; Kalli vd., 2010; Ling vd., 2012; Sykes, 2014; Miranda vd., 2015).

1.7.İmmunoglobulin Y

Antikorlar bir antijene yanıt olarak üretilen protein molekülleridir. Spesifik hedeflere bağlanma yetenekleri nedeniyle araştırma, tanı ve tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Günümüzde mevcut olan antikorların çoğı özellikle küçük rodentlerde olmak üzere memelilerde üretilmektedir. Bununla birlikte bazı antijenlerin zayıf bağışıklık tepkileri ortaya çıkarması ve hatta immunojenik olmaması nedeniyle memelilerde antikor üretimi zorlayıcı olabilmektedir. Ayrıca, memelilerde antikor üretme süreci bağışıklama, kan örneğı toplanması ve sakrifikasyon gibi acı verici prosedürleri içermektedir. Daha verimli ve ekonomik tekniklerin yanı sıra hayvan kullanımının azaltılması için süregelen arayışlar, yumurta sarısı antikorlarına olan ilginin artmasına neden olmuştur. Yumurta sarısından antikor elde etmek, kan alma ihtiyacını ortadan kaldıran non-invaziv bir yöntemdir (Narat, 2003; Michael vd., 2010; Pereira vd., 2019).

Tavuklar, rodentlere kıyasla daha fazla miktarda antikor üretmekte ve bu durum da antikor üretimi için gereken hayvan sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Tavukların bakım maliyetlerinin az olması ve ürettikleri antikor miktarlarının koyun ve keçi gibi daha büyük hayvanların ürettiğı miktarlara karşılık gelmesi çok çeşitli ekonomik avantajlar sunmaktadır. Bir tavuk yıl içerisinde ortalama 300 yumurta yumurtlamakta ve ortalama 18,25 gram IgY üretmektedir. Tavuklarda üretilen spesifik IgY, toplam antikor miktarının %1-10'una karşılık gelmektedir. Üretilen antikorların miktarı, tavuğa uygulanan antijen miktarı, uygulanan antijenin immunojenitesi ve molekül

ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Verimli bir teknik olmasının yanı sıra hayvan refahı açısından da daha avantajlı olan IgY teknolojisi, hem beşeri hem de veteriner hekimliğinde immundiagnostik, immunoterapi, toksin nötralizasyonu gibi alanlarda kullanılmasının yanı sıra fonksiyonel gıda olarak da kullanılmaktadır (Pauly vd., 2011; Grando vd., 2017; Pereira vd., 2019).

1.7.1.İmmunoglobulin Y'nin Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri

IgY kuşlarda, sürüngenlerde, amfibilerde ve akciğer solunumu yapan balıklarda bulunmaktadır. IgY aynı zamanda yalnızca memelilerde bulunan IgG ve IgE'nin evrimsel prekürsörüdür (Warr vd., 1995).

IgY molekülü, her biri 67-70 kDa moleküler ağırlığa sahip iki ağır zincir ve 25 kDa'lık iki hafif zincir ile IgG'ye benzer bir yapıya sahiptir. Hafif zincirler, IgG'ye benzer şekilde bir sabit bölgeye ve bir değişken bölgeye sahiptir. IgY ve IgG arasındaki en büyük fark ağır zincirlerde bulunmaktadır. IgG, ağır zincirlerde üç sabit bölgeye sahipken IgY, dört sabit bölgeye sahiptir. Karbonhidrat zincirlerine sahip bir başka sabit alan ise IgY'ye IgG'ye kıyasla daha yüksek bir moleküler ağırlık sağlamaktadır. IgY'nin esnekliği IgG'ye kıyasla daha azdır. Ağır zincir bölgelerindeki glisin ve prolin kalıntılarının varlığı da IgY'nin esnekliğini sınırlamaktadır. Zincir sertliğinin bir avantajı ise proteolitik bozunma ve parçalanmaya karşı direncin artmasıdır. IgY ve IgG arasındaki kimyasal farklılıklar, farklı moleküler ve biyokimyasal etkileşimlerde kendini göstermektedir. IgY'nin Fc kısmı, insan komplemanını aktive edememekte ve romatoid faktör ile protein G'ye bağlanamamaktadır. Filogenetik mesafe nedeniyle tavuklar memeli proteinlerine karşı daha güçlü bir bağışıklık tepkisi üretmektedir (Akerström vd., 1985; Parvari vd., 1988; Larsson vd., 1991; Larsson vd., 1992; Spillner vd., 2012; Pereira vd., 2019).

IgY, proteolitik enzimler olan tripsin ve kimotripsin tarafından inaktivasyona dirençli olmasına karşın pepsin tarafından parçalanmaktadır. IgY'nin pH ve midede bulunan pepsin tarafından bozulmadan korunması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler IgY'nin enterik patojenlere karşı kullanılabilmesi için önemli bir yer olan ince bağırsaklara zarar görmeden ulaşmasını sağlamaktadır. Bu yöntemler arasında kitosan ve aljinat mikrokapsüller, β – siklodekstrin mikrokapsüller, metakrilik asit kopolimerleri, lipozomlar, çoklu emülsifikasyon, hidrojel ve hidrojelli karbon nanotüpler yer almaktadır. Bununla birlikte bu koruma metodlarının kullanılmadığı sıvı ve toz formlardaki IgY, buzağılarda gastrointestinal sistem koşullarına direnç göstermektedir (Bellingeri vd., 2015; Bellingeri vd., 2015; Vega vd., 2015; Pereira vd., 2019).

1.7.2.IgY Üretimi

Antikor titreleri antijenin tipi, antijenin dozu, kullanılan adjuvant, uygulama yolu, inokülasyon sıklığı, kuşun yaşı ve bulunduğu gelişim safhası gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Kuşlarda spesifik IgY üretmek için virüs, bakteri ve parazitler gibi kompleks antijenler ve proteinler, polisakkaritler, peptidler ve nükleik asitler gibi tekli antijenler gibi çeşitli antijen türleri kullanılmaktadır. Farklı antijen konsantrasyonları da adjuvant ile birleştirilmektedir. Bununla birlikte, 7-8 haftalık yaştaki tavuklara iki veya üç bölgeye uygulanan, ml başına 10-100 μ g antijen kullanılması yaygındır (Schade vd., 2005; Chalghoumi vd., 2009; Michael vd., 2010).

Yüksek antikor titrelerinin uyarılması adjuvantların kullanımına bağlıdır. Laboratuvar hayvanlarında antikorları indüklemek için en güçlü adjuvant Freund'un komplet adjuvantı (FCA) olmasına karşın enjeksiyon bölgesinde şiddetli yangıya yol açabilmektedir. FCA'nın en iyi alternatiflerinden biri FCA'dan farklı olarak mikobakteri içermeyen Freund'un inkomplet adjuvantıdır (FIA). İlk aşılama

genellikle FCA kullanılarak yapılırken, sonraki aşılama enjeksiyon bölgesinde yangı oluşmadan FIA kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Chalghoumi vd., 2009; Pereira vd., 2019).

Tavuklarda IgY üretimi için en yaygın olarak kullanılan antijen uygulama yolu pektoral kas içerisine intramuskuler uygulamadır. Bu teknik boyun bölgesine deri altı enjeksiyonu gerçekleştirilmenin zorluğu nedeniyle genç tavuklarda uygundur. Topallığa yol açma riski olduğundan bacak bölgesine enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Antijen uygulaması non-invaziv bir yöntem olan oral uygulama yoluyla da gerçekleştirilebilmektedir. Gereken aşılama sayısı, kullanılan adjuvantın yanı sıra antijenin tipine ve dozuna bağlıdır. Yumurtlama döneminden önce 4-6 hafta arayla en az iki aşılama yapılmalıdır. IgY titresi son aşılama 14 gün sonra değerlendirilmelidir. Antikor titresinin düştüğü durumlarda antikor titrelerini yıl boyunca yüksek tutabilmek için tüm yumurtlama dönemi boyunca daha fazla bağışıklama yapılmalıdır. Yumurta sarısı antikorlarının titresindeki artış, antijen inokülasyonundan sonraki ikinci haftadan itibaren gözlemlenebilmektedir. İstikrarlı bir artışın ardından antikor titresi platoya ulaşmakta ve bundan sonra kademeli olarak azalmaktadır. Tekrarlı aşılama sayesinde yumurta sarısı antikor titrelerini 150 günden fazla sürede yüksek tutmak mümkündür (Sui vd., 2011; Wen vd., 2012; Thibodeau vd., 2017; Pereira vd., 2020).

IgY'nin ekstraksiyonu, suda çözünabilir bir fraksiyon oluşturmak için lipidlerin çıkarılmasından ve ardından burada bulunan antikorların presipitasyonundan oluşmaktadır. Yumurta sarısından IgY elde etmek için çeşitli ekstraksiyon yöntemleri mevcuttur. Uygun yöntemin seçimi farklı saflaştırma dereceleri gerektirebilen amaca, ekstraksiyon ölçeğine maliyete ve mevcut teknolojiye bağlıdır. IgY ekstraksiyonu için sık kullanılan yöntemlerden biri polietilen glikol 6000 ile presipitasyondur (Pereira vd., 2020).

1.7.3.İmmunoglobulin Y'nin Terapötik Uygulamaları

1.7.3.1.Antibakteriyel Aktivite

Aynı mikroorganizmanın çeşitli antijenlerine yönelik olduğu için enfeksiyöz hastalıklara karşı poliklonal IgY kullanımı mikrobiyal direnç riskini en aza indirmektedir. Bu nedenle günümüzde dirençli bakterilerin ortaya çıkması karşısında spesifik IgY antikorları beşeri ve veteriner hekimliğinde antimikrobiyal kullanım için uygun bir alternatiftir (Pereira vd., 2020). Salmonella typhimurium'a karşı spesifik ve non-spesifik IgY'nin bu bakteri ile enfekte edilmiş farelerin immun yanıtı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada spesifik IgY'nin TNF- α ve IFN- γ ekspresyonunu azalttığı ve IL-10 ekspresyonunu artırdığı, non-spesifik IgY'nin ise TNF- α seviyesini düşürürken IFN- γ ve IL-10 ekspresyonunu değiştirmedığı ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada hem spesifik hem de non-spesifik antikorların lamina propriadaki T lenfositlerin ve jejunumdaki CD4⁺, CD8⁺ ve gama-mi ($\gamma\delta$) T lenfositlerin sayısını azalttığı ortaya konarken, spesifik IgY ile tedavi edilen hayvanların non-spesifik IgY ile tedavi edilen hayvanlara kıyasla daha uzun hayatta kalma oranına sahip oldukları gösterilmiştir (Li vd., 2016).

Ratlarda bakteri sporlarına karşı IgY aktivitesinin araştırıldığı çalışmada Clostridium difficile sporlarına karşı enfeksiyondan önce ve sonra oral olarak uygulanan spesifik IgY'nin klinik bulguların başlamasını geciktirdiği ve enfekte hayvanlarda rekürrensi azalttığı ortaya konmuştur. Bu nedenle spesifik IgY, C. difficile enfeksiyonunun profilaksisinde kullanılabileceği gibi, enfeksiyonu geçirmiş bireylerin bağırsaklarında bulunan sporları ortadan kaldırılmasında bir immunoterapötik olarak

kullanılabilmekte ve bu da ishalin rekürrensini azaltmaktadır (Pizarro-Guajardo, 2017).

Helicobakter pylori'ye karşı spesifik IgY, in vitro ortamda *H. pylori* büyümesini inhibe etmektedir. Farelerde spesifik IgY'nin oral olarak uygulanması dokularda nötrofil ve lenfosit infiltrasyonunu önemli derecede azaltırken, midedeki yangıyı da azalttığı bildirilmiştir. Tedavi edilen hayvanlarda *H. pylori*'ye karşı üretilen antikorların serum seviyesinde de azalma gözlenmiştir (Malekshahi vd., 2011).

Hayvanlarda bakteriyel enfeksiyonları önleme potansiyeli nedeniyle IgY teknolojisinin, dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması ve yayılmasında önemli rolü olan hayvan yetiştiriciliğinde antibiyotik kullanımını azaltmak için yürütülen stratejilerde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Pereira vd., 2020).

1.7.3.2.Antiviral Aktivite

IgY'nin viral enfeksiyonlardaki terapötik etkinliğine dair çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Buzağılarda rotavirüs enfeksiyonuna karşı IgY yönünden zengin yumurta sarısı tozunun oral uygulaması ile uygulama yapılan hayvanlarda ishal ve hipertermi süresinin kısaldığı ve uygulamanın yapılmadığı buzağılarda gözlenen anoreksi, dehidrasyon ve depresyon gibi diğer bulguların gözlenmediği görülmüştür. Domuz epidemik diyare virüsünün (PEDV) S1 proteinine karşı üretilen IgY'nin PEDV ile enfekte domuz yavrularına uygulanması ile virüsün neden olduğu ishal ve intestinal lezyonlarının şiddetinin azaldığı ve domuz yavrularında enfeksiyona bağlı ölümlerin sıfırlandığı bildirilmiştir (Lee vd., 2015; Vega vd., 2015).

Spesifik antikorların Deng hummasına karşı etkinliğinin araştırıldığı çalışmada kazda üretilen spesifik IgY'nin, in vitro ve in vivo olarak, virüsü myeloid hücreler üzerindeki Fcγ reseptörlerine bağlanmadan ve farelerde antikor bağımlı yanıt oluşturmada nötralize ettiği ortaya konmuştur (Fink vd., 2017).

IgY'nin influenzaya karşı koruyucu etkisi geniş çaplı olarak araştırılmıştır. Avian influenza A virüsüne (H5N1) karşı üretilen anti-H5N1 IgY'nin intranasal uygulanması, farelerde H5N1 ve H5N2'nin neden olduğu hastalığın başlamasını tamamen önlemiştir. Bu çalışmada kullanılan IgY'ler tavukların H5N1'e karşı zorunlu olarak aşılandığı Vietnam'daki süpermarketlerde bulunan yumurtalardan elde edilmiştir. Bu nedenle, H5N1 aşılmasının zorunlu olduğu ülkelerde üretilen ve ticari olarak temin edilebilen yumurtaların, potansiyel bir H5N1 virüsü salgını önlemede kullanılabilecek IgY'ler açısından önemli bir kaynak oluşturduğu da ortaya konmuştur (Nguyen vd., 2010). Anti-H5N1 ve anti-H1N1 IgY'nin intranasal uygulamasının profilaktik aktivite gösterdiği ve bu nedenle influenza virüsü suşlarına karşı IgY'lerin bireyleri ve çevreyi korumak maksadıyla nazal, oral veya sprey uygulamalarında kullanılabileceği düşünülmektedir. İnfluenza B virüsüne karşı IgY'nin test edildiği çalışmada IgY'nin, virüste bulunan hemaglutinin ve nöraminidazın aktivitesini nötralize ettiği ve in vitro olarak viral replikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfluenza B virüsüne karşı üretilen IgY'nin intranasal uygulamasını takiben, virüse maruz kalmamış hayvanlarda grip gelişiminin önlendiği ve maruz kalan hayvanlarda ise hastalığın hafiflediği ortaya konmuştur (Pereira vd., 2020).

Hantavirüs pulmoner sendromunun nedeni olan andes virüse (ANDV) karşı kazlarda üretilen IgY, enfekte olmuş farelerde hantavirüs pulmoner sendromunu önleyebilse de vireminin başlamasından sonra uygulandığında etkisiz olmuştur. Bu bakımdan anti-ANDV IgY'nin terapötik olmayan ancak profilaktik olan bir aktiviteye sahip olabileceği düşünülmektedir (Haese vd., 2015).

1.7.3.3.Antifungal Aktivite

Candida albicans'a karşı IgY içeren ve oral kullanım için uygun olan jel preparatının etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, IgY'nin yaşlı insanların ağız boşluğundaki koloni oluşturan birimlerin sayısında azalmaya neden olduğu ve IgY'nin *C. albicans*'ın neden olduğu oral enfeksiyonlara karşı profilaktik etkinliğine dair umut verici sonuçlar ortaya konmuştur (Takeuchi vd., 2014).

1.7.3.4.Antiparaziter Aktivite

Bir protozoon olan *Trypanosoma evansi*'ye karşı üretilen yüksek aviditeli IgY'nin ratlara uygulanmasının, profilaktik etki göstermediği ve enfeksiyon kontrolünde bir rolü olmadığı gösterilmiştir ancak yine aynı çalışmada anti-*T. evansi* IgY'nin, anti-hematozoon ilaçlar ile birlikte kullanıldığında sağ kalım oranını artırdığı ortaya konmuştur (Sampaio vd., 2014).

2.MATERYAL VE METOT

2.1.Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği ve İzmir ilinde bulunan, gerekli izinlerin alındığı özel veteriner kliniklerine akut enterit şikayetleri ile başvuran, farklı ırklardan, 1-8 aylık yaş aralığında, farklı cinsiyette, yapılan klinik muayene ve uygulanan immunokromatografik test sonucu parvoviral enterit tanısı konulan ve yine immunokromatografik test sonucu kanin koronavirüs ve Giardia enfeksiyonları dışlanan 14 köpek oluşturdu (Asan Easy Test®, Kore). Çalışma kapsamına alınan köpekler numaralandırılarak fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar bulguları kayıt altına alındı.

2.2.Çalışma Grupları

Çalışma kapsamına alınan 14 köpek rastgele olarak iki gruba ayrıldı.

Grup I

İlk gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında 7 gün süreyle hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan %0.9 NaCl solüsyonu (Biofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Biofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Biofleks®), 10 ml/kg dozda vitamin, mineral, elektrolit ve aminoasit içeren solüsyon (Duphalyte®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®), 12 saatte bir 25 mg/kg dozda sefazolin sodyum (Cefozin®) intravenöz ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı.

Grup II

İkinci gruptaki köpeklere destekleyici tedavi kapsamında 7 gün süreyle hastanın dehidrasyon durumu ve idame ihtiyacına göre klinik olarak hesaplanan %0.9 NaCl solüsyonu (Biofleks®), laktatlı ringer solüsyonu (Biofleks®), %5 dekstroz solüsyonu (Biofleks®), 10 ml/kg dozda vitamin, mineral, elektrolit ve aminoasit içeren solüsyon (Duphalyte®), 24 saatte bir 1 mg/kg dozda pantoprazol (Protaz®), 12 saatte bir 25 mg/kg dozda sefazolin sodyum (Cefozin®) intravenöz ve kusmanın gözlemlendiği durumlarda 24 saatte bir 1 mg/kg dozda maropitant sitrat (Cerenia®) subkutan uygulandı. Bu uygulamalara ek olarak IgY, esansiyel yağ asitleri, nişasta, B-kompleks vitamin (B₁, B₂, B₆, B₁₂, D₁), vitamin E, folik asit, biotin, niasin, oligoelementler ve aminoasit içeren bir ürün (Parvulyte®) 2,8 gram/köpek dozunda oral olarak uygulandı.

2.3.Numunelerin Alınması ve Ölçümler

Her iki çalışma grubundaki köpeklerden tedavinin 0, 3 ve 7.günlerinde vena cephalica antebrachii aracılığıyla 24G veya 22G intraket kullanılarak damar yolu erişimi sağlandı ve bu damar yolu kullanılarak EDTA içeren tüplere 4 ml kan

örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden WBC, RBC, HGB, NEU, LYM, MCV, MCH, MCHC, HCT ölçümleri tam otomatik hemogram cihazı kullanılarak yapıldı ve elde edilen sonuçlar kayıt altına alındı (HumaCount 80^{TS}, Vet Mode, Germany).

Her iki çalışma grubundaki köpeklerden 0, 7 ve 14.günlerde vena cephalica antebrachii aracılığıyla 24G veya 22G intraket kullanılarak EDTA içeren tüplere 4 ml kan örnekleri alındı. Alınan tam kan örneklerinin 5µL'si ile ticari immunokromatografik test kiti kullanılarak kanin parvovirüs antikörleri, sonuç penceresinde yer alan bant çizgilerinin yoğunluğuna göre düşük titrede (1:40'ın altında), orta titrede (1:80) ve yüksek titrede (1:160) olacak şekilde kalitatif olarak saptandı ve kayıt altında alındı (Uranotest Parvo Immune Status®, İspanya).

2.4.Dışkı Skorlaması

Her iki çalışma grubundaki köpeklerde 0, 3 ve 7.günlerde değerlendirilmek üzere Nestle-Purina dışkı skorlama sistemi baz alınarak, dışkı kıvamına göre 1-6 arasında numaralandırılacak şekilde dışkı skorlama tablosu oluşturuldu (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Dışkı Skorlama Tablosu

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

2.5.İstatistik Analizler

Çalışma kapsamında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği ve İzmir ilinde bulundan özel veteriner kliniklerine getirilen ve yapılan klinik muayene ve uygulanan immunokromatografik test sonucunda parvoviral enterit tanısı konan köpeklerin hematolojik bulguları, dışkı skorlamaları ve antikor titreleri Grup I ve Grup II olarak ayrılmış ve gruplara ilişkin hematolojik bulguları ile dışkı skorlamaları 0, 3 ve 7.günlere ve antikor titreleri 0, 7 ve 14. günlere göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği %5 anlamlılık seviyesinde Kruskal-Wallis testi ile test edilmiştir. Çalışmada derlenen verilerin analizinde SPSS paket programından yararlanılmıştır.

3.BULGULAR

Yapılan bu çalışmada her iki grup için oluşturulan tedavi protokolleri uygulandıktan sonra standart tedavi ve standart tedaviye ek olarak uygulanan IgY içeren bir ürünün (Parvulyte®) etkileri hematolojik bulgular, dışkı skorlaması ve antikor titreleri çerçevesinde değerlendirilmiş olup, elde edilen bulgular sunulmuştur. Grup I'de dışkı skoru ve antikor titresi değerleri bakımından günler arasında anlamlı bir fark gözlenirken, Grup II'de LYM, dışkı skoru ve antikor titresi değerleri bakımından günler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

3.1.Hematolojik Bulgular

Grup I'de yer alan köpeklerden 0, 3 ve 7.günlerde alınan kan örneklerinden ölçülen WBC, NEU, RBC, HCT, PLT, LYM, MCV, MCH ve HGB parametrelerinin hepsinde tedaviye alınan yanıt ile paralellik gösteren bir iyileşme gözlene de günler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup II'de yer alan köpeklerden 0, 3 ve 7.günlerde alınan kan örneklerinden ölçülen WBC, NEU, RBC, HCT, PLT, LYM, MCV, MCH ve HGB parametrelerinin hepsinde tedaviye alınan yanıt ile paralellik gösteren bir iyileşme gözlemlendi. Grup

I'den farklı olarak Grup II'de LYM değerleri bakımından 0.gün ile 3.gün ve 0.gün ile 7.günlerde istatistik olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Grup II'de yer alan köpeklerin LYM verilerine dair istatistik analizler

Gün	Anlamlılık
0-3.gün	0,023
3-7.gün	1,000
0-7.gün	0,003

3.2.Dışkı Skoru Bulguları

Çalışmada yer alan köpeklerdeki dışkı skoru 1-6 arasında olacak şekilde skorlandı. Her iki grupta yer alan köpeklerde 0.gündeki dışkı skoru beş köpekte 6, iki köpekte ise 5 olarak belirlendi (Çizelge 3.2, Çizelge 3.3).

Tedavinin 3.gününde Grup I'de yer alan köpeklerdeki dışkı skoru iki köpekte 5, dört köpekte 4 ve bir köpekte 3 olarak belirlendi. Grup II'de yer alan köpeklerdeki dışkı skoru beş köpekte 3 ve iki köpekte 2 olarak belirlendi (Çizelge 3.2, Çizelge 3.3).

Tedavinin 7.gününde Grup I'de yer alan köpeklerdeki dışkı skoru bir köpekte 3, üç köpekte 2 ve üç köpekte 1 olarak belirlendi. Grup II'de yer alan köpeklerdeki dışkı skoru bir köpekte 2 olarak belirlenirken, diğer altı köpekte 1 olarak belirlendi (Çizelge 3.2, Çizelge 3.3).

Her iki gruptaki köpeklerde 0.gün ile 7.günlerde dışkı skoru değerleri bakımından anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.4, Çizelge 3.5). İstatistik olarak anlamlı bir fark saptanmasa da klinik olarak değerlendirildiğinde Grup II’de yer alan köpeklerdeki dışkı skorlarının Grup I’e kıyasla daha hızlı iyileştiği gözlemlendi (Çizelge 3.2, Çizelge 3.3).

Çizelge 3.2. Grup I’de yer alan köpeklerin 0, 3 ve 7.günlerdeki dışkı skorlamaları

Numara	0.Gün	3.Gün	7.Gün
1	6	5	2
2	6	5	3
3	6	4	1
4	5	3	1
5	6	4	2
6	5	4	1
7	6	4	2

Çizelge 3.3. Grup II’de yer alan köpeklerin 0, 3 ve 7.günlerdeki dışkı skorlamaları

Numara	0.Gün	3.Gün	7.Gün
1	6	3	1
2	6	3	1
3	6	2	1
4	5	2	1
5	6	3	1
6	5	3	1
7	6	3	2

Çizelge 3.4. Grup I’de yer alan köpeklerin dışkı skoru verilerine dair istatistik analizler

Gün	Anlamlılık
0-3.gün	0,139
3-7.gün	0,86
0-7.gün	0,000

Çizelge 3.5. Grup II’de yer alan köpeklerin dışkı skoru verilerine dair istatistik analizler

Gün	Anlamlılık
0-3.gün	0,081
3-7.gün	0,113
0-7.gün	0,000

3.3.Antikor Titresi Bulguları

Her iki grupta yer alan köpeklerden alınan tam kan örnekleri kullanılarak ticari immunokromatografik test kiti ile kanin parvovirüs antikorları, sonuç penceresinde yer alan bant çizgilerinin yoğunluğuna göre düşük titrede (1:40’ın altında), orta titrede (1:80) ve yüksek titrede (1:160) olacak şekilde kalitatif olarak saptandı. Her iki grupta yer alan köpeklerin tamamında 0.gündeki antikor titreleri düşük (1:40’ın altında) olarak belirlendi (Çizelge 3.6, Çizelge 3.7).

Tedavinin 7.gününde Grup I’de yer alan köpeklerdeki antikor titreleri beş köpekte orta titrede (1:80) olarak belirlenirken, iki köpekte yüksek titrede (1:160) olarak belirlendi. Grup II’de yer alan köpeklerdeki antikor titreleri ise iki köpekte orta titrede (1:80), beş köpekte ise yüksek titrede (1:160) olarak belirlendi (Çizelge 3.6, Çizelge 3.7).

Her iki grupta yer alan köpeklerin tamamında 14.gündeki antikor titreleri yüksek titrede (1:160) olarak belirlendi (Çizelge 3.6, Çizelge 3.7).

Hem Grup I hem de Grup II için 0.gün ile 7.gün ve 0.gün ile 14.günlerde antikor titresini değeri bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$) (Çizelge 3.8, Çizelge 3.9). Bununla birlikte Grup II'de yer alan köpeklerde antikorların yüksek titreye ulaşması Grup I'e kıyasla daha hızlı gerçekleşmiştir (Çizelge 3.6, Çizelge 3.7).

Çizelge 3.6. Grup I'de yer alan köpeklerin 0, 7 ve 14.günlerdeki antikor titreleri

Numara	0.Gün	7.Gün	14.Gün
1	<1:40	1:80	1:160
2	<1:40	1:80	1:160
3	<1:40	1:80	1:160
4	<1:40	1:160	1:160
5	<1:40	1:80	1:160
6	<1:40	1:160	1:160
7	<1:40	1:80	1:160

Çizelge 3.7. Grup II'de yer alan köpeklerin 0, 7 ve 14.günlerdeki antikor titreleri

Numara	0.Gün	7.Gün	14.Gün
1	<1:40	1:80	1:160
2	<1:40	1:160	1:160
3	<1:40	1:160	1:160
4	<1:40	1:160	1:160
5	<1:40	1:160	1:160
6	<1:40	1:80	1:160
7	<1:40	1:160	1:160

Çizelge 3.8. Grup II’de yer alan köpeklerin antikor titresi verilerine dair istatistik analizler

Gün	Anlamlılık
0-7.gün	0,029
7-14.gün	0,320
0-14.gün	0,000

Çizelge 3.9. Grup II’de yer alan köpeklerin antikor titresi verilerine dair istatistik analizler

Gün	Anlamlılık
0-7.gün	0,003
7-14.gün	1,000
0-14.gün	0,000

4.TARTIŞMA

CPV enfeksiyonu ve hastalığını önlemenin en etkili yöntemi, koruyucu antikorların üretilmesi amacıyla yürütülen dikkatli ve stratejik aşı programıdır. 6-16 haftalık köpekler daha duyarlı olmakla birlikte her yaş ve cinsten köpekte CPV enfeksiyonu görülebilmektedir. Aşılanmış annelerden doğan ve kolostrum almış yavru köpekler maternal antikorlar tarafından sağlanan pasif bağışıklığa sahiptirler. Dolaşımdaki maternal antikor seviyeleri 8-12 haftalık yaşta düşmeye başladığından bu dönemdeki yavrularda enfeksiyon riski daha yüksektir. Eğer anneden gelen maternal antikor konsantrasyonu düşükse dolaşımdaki maternal antikor seviyeleri 8-12 haftadan daha önce düşüş gösterebilmektedir. Bu nedenle aşılama stratejileri, maternal antikorların azaldığı zaman periyodu boyunca bir dizi aşılama ile doğal bağışıklığı uyarmaya yönelik uygulanmaktadır. Özellikle 49-69 günlük yavrulardaki maternal antikorlar, aşı uygulaması ile üretilen antikorları etkileyebilmektedir. Bu nedenle yavru köpeklerde enfeksiyonun önlenmesine dair protokollerde aşılama zamanı önemli bir yer tutmaktadır (Sykes, 2014; Miranda ve Thompson, 2016; Cavalli vd., 2018; Mazzaferro, 2020). Yapılan bu çalışmada yer alan köpeklerin tamamı 2-6 aylık yaş aralığında yer almış ve herhangi bir ırk predispozisyonu tespit edilememiştir ancak %57, 14'ünün (8/14) en az bir köpek ile birlikte aynı çevreyi paylaştığı bilgisine ulaşılmıştır. Çalışmada yer alan köpeklerin sahiplerinden alınan anamnez bilgilerine göre köpeklerin %35,7'sinin (5/14) iki doz aşılı, %21,42'sinin (3/14) tek doz aşılı %42,85'inin (6/14) ise aşısız olduğu belirlenmiştir. Yine alınan anamnez bilgilerine göre aşılanan köpeklerin tamamının 8 haftalık yaşta aşılama programına dahil edildiği ve ikinci uygulamanın ilk uygulamadan 14-21 gün sonra yapıldığı

belirlenmiştir. Elde edilen bu veriler diğer çalışmalar ile tutarlı olarak kalabalık barındıran köpeklerde parvoviral enterit görülme sıklığının artabileceğini, erken dönemde yapılan aşılama ve aşılamaların etkinliğinin maternal antikorlar tarafından sekteye uğratılabileceği ve iki doz aşılamasının parvoviral enteritin önlenmesinde yetersiz kalabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte köpek sahiplerinden alınan bilgiler sonucunda uygun aşı programlarına riayet edilmesinin ana sebeplerinin köpek sahiplerinin aşılama maliyetleri konusundaki endişeleri ve aşılama programları hakkında yetersiz bilgiye sahip olmalarından ileri geldiği düşünülmektedir.

CPV'nin aktif olarak çoğalan kemik iliği, timüs ve diğer lenfoid doku hücrelerine saldırması nedeniyle CPV'li hastalarda total lökosit sayısı ve lökonötropeni varlığı önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte parvoviral enteriti olan köpeklerin yaklaşık %21'inde anemi, %31'inde lökopeni, %28'inde lökositoz, %55'inde nötropeni, %17'sinde nötrofili, %27.6'sında eozinopeni, %4'ünde eozinofili, %28'inde lenfopeni, %4'ünde lenfositoz, %66'sında monositoz ve %4'ünde trombositopeni görülmektedir (Terzungwe, 2018; Mazzaferro, 2020). Yapılan bu çalışmada parvoviral enteriti olan köpeklerin %21,42'sinde (3/14) anemi, %35.7'sinde (5/14) lökopeni, %14.2'sinde (2/14) trombositopeni ve %50'sinde (7/14) lenfopeni tespit edildi. Geriye kalan köpeklerde ölçülen tam kan sayımı parametrelerinin referans aralıklarda olduğunun gözlenmesi tam kan sayımında parvoviral enterit ile ilişkili değişikliklerin daha çok lenfositler üzerinde gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Hastalığın seyri sırasındaki sitopeni varlığı hayatta kalmanın tahmin edilmesinde yararlı olabilmektedir. Hayatta kalmada nötropeni açısından anlamlı bir fark olmadığı ancak yatış anında ve 48 saatlik hospitalizasyon süresinde toplam lökosit sayısının 4500/ml'den yüksek ve lenfosit sayısının 1000/ml'den yüksek olmasının sağ kalımı güçlü bir şekilde öngördüğü bildirilmiştir (Goddard vd., 2008; Castro vd., 2013). Yapılan bu çalışmada yer alan toplam on dört köpeğin %50'sinde 0.günde lenfopeni belirlenmiş olup bu köpeklerin tamamında literatür ile tutarlı olarak 3.gün ve sonrasında lenfosit sayısının 1000/ml'nin üzerinde yer aldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte Grup II'de yer alan köpeklerde günler arasında lenfosit sayısındaki artış istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur.

Niasinin bağırsak sağlığı üzerinde koruyucu etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Niasin TNF- α , IL-1 β , IFN- γ ve IL-8 ekspresyonunun aşağı regülasyonunu ve IL-10 ile TGF- β ekspresyonunun yukarı regülasyonunu düzenleyerek intestinal bağışıklık fonksiyonunu artırmaktadır. Ayrıca niasin kolonik myeloperoksidaz aktivitesinin de azaltmaktadır. Niasin takviyesinin domuz yavrularında kolondaki yararlı bakterilerin miktarını artırdığı ve intestinal mukozadaki inflamatuvar yanıtı hafiflettiği bildirilmiştir (Liu vd., 2021). Biotin, suda çözünen bir vitamin ve eksojen kaynaklar ile kommensal bakterilerden elde edilmesi gereken temel bir mikrobese maddesidir. Biotin inflamatuvar sitokinlerin üretimini önleyen ve intestinal bariyer bütünlüğünün korunmasını sağlayan bir role sahiptir (Skupsky vd., 2020). Nişasta, duodeno-ileal sindirimden kaçmaktadır ve kolonik bakteriyel fermentasyonu önleyerek dışkı kalitesini etkilemektedir (Goudez vd., 2011). Yapılan bu çalışmada Grup II’de yer alan köpeklerle uygulanan Parvulyte® IgY, oligoelementler ve aminoasit dışında niasin, biotin ve nişasta içermektedir. Niasin, biotin ve nişasta takviyesinin uygulandığı Grup II’de dışkı skorundaki iyileşmenin Grup I’e kıyasla çok daha hızlı olması, parvoviral enteritlerde meydana gelen intestinal hasar göz önünde bulundurulduğunda bu iyileşmenin niasin, biotin ve nişasta takviyelerinin intestinal mukozada yangı giderici ve enterositler üzerinde besleyici etkinliği nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

IgY uygulaması viral ishallerde mukozal seviyede bağışıklık tepkisini modüle etme özelliğine sahiptir. Bununla birlikte IgY uygulamasının hem viral hem de bakteriyel kökenli ishallerin profilaksi ve tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (Vega vd., 2015; Karthikeyan vd., 2022). IgY’nin intravenöz uygulamasının parvoviral enteritin şiddetli klinik formunun tedavisinde herhangi bir yan etkiye neden olmadan etkili olduğu bildirilmiştir (Suartini vd., 2014). Yapılan bu çalışmada IgY uygulanan Grup II’deki köpeklerde Grup I’e kıyasla lenfosit sayısının istatistiki önem arz edecek şekilde artması, dışkı skorundaki iyileşmenin çok daha hızlı olması ve antikor

titrelerinin daha kısa bir sürede yüksek titrelere çıkması IgY'nin oral olarak uygulanmasının parvoviral enteritlerdeki etkinliğini ortaya koymaktadır.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Parvoviral enterit yavru köpeklerde mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Etkilenen yavrularda virüsün ortaya çıkardığı hasarın şiddeti ve uygun destekleyici tedavinin uygulanması sağ kalım üzerinde önemli etkiye sahiptir. Yapılan bu tez çalışması ile parvoviral enteriti olan köpeklerde standart destekleyici tedaviye ek olarak oral IgY uygulamasının yalnızca destekleyici tedaviye göre yan etkiye neden olmaksızın klinik olarak iyileşmeyi hızlandırarak hospitalizasyon süresini kısalttığı ve virüse karşı bağışıklık yanıtı hızlandığı ortaya konmuştur. Bununla birlikte IgY uygulaması standart tedavi ile birlikte uygulandığı için çalışmanın örneklem grubu artırılarak çalışma tekrarlanabilir ve IgY uygulamasının tek başına etkinliği araştırılabilir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular sonucunda IgY içeren bir ürün olan Parvulyte®'ın olarak uygulanmasının köpeklerde parvoviral enterit olgularında tedavi protokollerine eklenmesi önerilmektedir.

6.KAYNAKLAR

- Akerström, B., Brodin, T., Reis, K., Björck, L. (1985). Protein G: a powerful tool for binding and detection of monoclonal and polyclonal antibodies. *J Immunol*, 135(4): 2589-2592.
- Alluikan, A.R., Abelson, A.L., Babyak, J., Rozanski, E.A. (2017). Comparison of time to obtain intraosseous versus jugular venous catheterization on canine cadavers. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 27(5): 506-511.
- Armenise, A., Trerotoli, P., Cirone, F., De Nitto, A., De Sario, C., Bertazzolo, W., Pratelli, A., Decaro, N. (2019). Use of recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor to increase leukocyte count in dogs naturally infected by canine parvovirus. *Vet Microbiol*, 231: 177-182.
- Arslan, H.H., Saripinar Aksu, D., Terzi, G., Nisbet, C. (2012). Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Rev Med Vet*, 163: 55-59.
- Bellingeri, R., Alustiza, F., Picco, N., Acevedo, D., Molina, M.A., Rivero, R., Grosso, C., Motta, C., Barbero, C., Vivas, A. (2015). In vitro toxicity evaluation of hydrogel-carbon nanotubes composites on intestinal cells. *J Appl Polym Sci*, 132(5): 41370-41377.
- Bellingeri, R.V., Picco, N.Y., Alustiza, F.E., Canova, J.V., Molina, M.A., Acevedo, D.F., Barbero, C., Vivas, A.B. (2015). pH-responsive hydrogels to protect IgY from gastric conditions: in vitro evaluation. *J Food Sci Technol*, 52(5): 3117-3122.
- Brady, S., Norris, J.M., Kelman, M., Ward, M.P. (2012). Canine parvovirus in Australia: The role of socio-economic factors in disease clusters. *Vet J*, 193(2): 522-528.
- Bragg, R.F., Duffy, A.L., DeCecco, F.A., Chung, D.K., Green, M.T., Veir, J.K. (2012). Clinical evaluation of a single dose of immune plasma for treatment of canine parvovirus infection. *J Am Vet Med Assoc*, 240(6): 700-704.

- Castro, T.X., De Cubel Garcia, R.C.N., Gonçalves, L.R.S., Costa, E.M., Marcello, G.C.G., Labarthe, N.V., Mendes-De-Almeida, F. (2013). Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *Can Vet J*, 54(9): 885-888.
- Cavalli, A., Marinaro, M., Desario, C., Corrente, M., Camero, M., Buonavoglia, C. (2018). In vitro virucidal activity of sodium hypochlorite against canine parvovirus type 2. *Epidemiol Infect*, 146(15): 2010-2013.
- Chalghoumi, R., Beckers, Y., Portetelle, D., Thewis, A. (2009). Hen egg yolk antibodies (IgY), production and use for passive immunization against bacterial enteric infections in chicken: a review. *Biotechnol Agro Soc Environ*, 13(2): 295-308.
- Chih, A., Rudloff, E., Waldner, C., Linklater, A.K.J. (2018). Incidence of hypochloremic metabolic alkalosis in dogs and cats with and without nasogastric tubes over a period of up to 36 hours in the intensive care unit. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 28(3): 244-251.
- Cohn, L.A. Kerl, M.E., Lenox, C.E., Livingston, R.S., Dodam, J.R. (2007). Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *Am J Vet Res*, 68(6): 657-663.
- De Camargo, P.L., Ortolani, M.B.T., Uenaka, S.A., Motta, M.B., Braga, C.D.R., Dos Santos, P.C., Da Silva, J.C., Vieira, V.G., Alfieri, A.F. (2006). Evaluation of the therapeutic supplementation with commercial powder probiotic to puppies with hemorrhagic gastroenteritis. *Semin Cienc Agrar*, 27: 453-461.
- de Mari, K., Maynard, L., Eun, H.M., Lebreux, B. (2003). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Vet Rec*, 152: 105-108.
- Decaro, N., Desario, C., Addie, D.D. (2007). The study of molecular epidemiology of canine parvovirus Europe. *Emerg Infect Dis J*, 13: 1222-1224.
- Decaro, N., Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus – a review of the epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*, 155: 1-2.
- Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Elia, G., Martella, V., Lorusso, E., Buonavoglia, C. (2005). Maternally derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals*, 33: 259-265.
- Decaro, N., Desario, C., Amorisco, F., Losurdo, M., Colaianni, M.L., Greco, M.F. Buonavoglia, C. (2011). Canine parvovirus type 2c infection in a kitten associated with intracranial abscess and convulsions. *J Feline Med Surg*, 13(4): 231-236.
- Decaro, N., Desario, C., Beall, M.J., Cavalli, A., Campolo, M., DiMarco, A.A., Amorisco, F., Colaianni, M.L., Buonavoglia, C. (2010). Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. *Vet J*, 184(3): 373-375.

- Decaro, N., Desario, C., Billi, M., Lorusso, E., Colaianni, M.L., Colao, V., Elia, G., Ventrella, G., Kusi, I., Bo, S., Buonavoglia, C. (2013). Evaluation of an in-clinic assay for the diagnosis of canine parvovirus. *Vet J*, 198(2): 504-507.
- Decaro, N., Desario, C., Campolo, M., Elia, G., Martella, V., Ricci, D., Lorusso, E., Buonavoglia, C. (2005). Clinical and virological findings in pups naturally infected with canine parvovirus type 2 Gluc-426 mutant. *J Vet Diagn Invest*, 17(2): 133-138.
- Decaro, N., Desario, C., Elia, G., Campolo, M., Lorusso, A., Mari, V., Martella, V., Buonavoglia, C. (2007). Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration: A clinical and laboratory diagnostic dilemma. *Vaccine*, 25(7): 1161-1166.
- Dodd, W.J. (2012). Immune plasma for treatment of parvoviral gastroenteritis. *J Am Vet Med Assoc*, 240(9): 1056.
- Duffy, A., Dow, S., Ogilvie, G., Rao, S., Hackett, T. (2010). Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J Vet Pharmacol Ther*, 33: 352-356.
- Dujvestin, M., Mughini-Gras, L., Schuurman, N., Schiff, W., Wagenaar, J.A., Egberink, H. (2016). Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. *Vet Microbiol*, 195: 115-122.
- Faz, M., Martinez, J.S., Gomez, L.B., Quijano-Hernandez, I., Fajardo, R., Angel-Caraza, J.D. (2019). Origin and genetic diversity of canine parvovirus 2c circulating in Mexico. *Arch Virol*, 164(2): 371-379.
- Fink, A.L., Williams, K.L., Harris, E., Alvine, T.D., Henderson, T., Schiltz, J., Nilles, M.L., Bradley, D.S. (2017). Dengue virus specific IgY provides protection following lethal dengue virus challenge and is neutralizing in the absence of inducing antibody dependent enhancement. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(7): 1-17.
- Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., Kelly, K. (2017). Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Vet Pathol*, 54(6): 964-971.
- Gamoh, K., Shizamaki, Y., Makie, H., Senda, M., Itoh, O., Inoue, Y. (2003). The pathogenicity of canine parvovirus type-2b, FP84 strain isolated from a domestic cat, in domestic cats. *J Vet Med Sci*, 65(9): 1027-1029.
- Gerlach, M., Proksch, A.L., Unterer, S., Speck, S., Truyen, U., Hartmann, K. (2017). Efficacy of feline anti-parvovirus antibodies in the treatment of canine parvovirus infection. *J Small Anim Pract*, 58: 408-415.
- Goddard, A., Leisewitz, A.L. (2010). Canine Parvovirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(6): 1041-1053.

- Goddard, A., Leisewitz, A.L., Christopher, M.M., Duncan, N.M., Becker, P.J. (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med*, 22: 309-316.
- Goudez, R., Weber, M., Biourge, V., Nguyen, P. (2011). Influence of different levels and sources of resistant starch on faecal quality of dogs of various body sizes. *Br J Nutr*, 106 (Suppl 1): S211-215.
- Grando, T.G., Baldissera, M.D., de Sa, M.F., do Carmo, G.M., Aguiere, G.S.V., Azevedo, M.I, de Jesus, F.P.K., Santurio, J.M., Sagrillo, M.R., Stefani, J.M. (2017). Avian antibodies (IgY) against *Trypanosoma cruzi*: Purification and characterization studies. *J Immunol Methods*, 449: 56-61.
- Haese, N., Brocato, R.L., Henderson, T., Nilles, M.L., Kwilas, S.A., Josleyn, M.D., Hammerbeck, C.D., Schiltz, J., Royals, M., Ballantyne, J., Hooper, J.W., Bradley, D.S. (2015). Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(6): 1-19.
- Hasuda, A.L., Flaiban, K.K.M.C., Lisboa, J.A.N., Gomes, L.A., Polizelli, I.G., Santana, L.S. (2020). Identifying hydric, electrolytic and acid-base imbalances through traditional and quantitative approaches in dogs with hemorrhagic gastroenteritis. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 72(1): 93-101.
- Heald, R.D., Jones, B.D., Schmidt, D.A. (1986). Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 22: 745-748.
- Honneffer, J.B., Minamoto, Y., Suchodolski, J.S. (2014). Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *WJG*, 20: 16489-16497.
- Hughes, D., Beal, M.W. (2000). Emergency vascular access. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(3): 491-507.
- Ishiwata, K., Minagawa, T., Kajimoto, T. (1998). Clinical effects of feline interferon-omega on experimental parvovirus infection in beagle dogs. *J Vet Med Sci*, 72: 1145-1151.
- Kalli, I., Leontides, L.S., Mylonakis, M.E., Adamama-Moraitou, K.K., Rallis, T.S, Koutinas, A.F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvoviral enteritis. *Res Vet Sci*, 89: 174-178.
- Kalli, I.V., Adamama-Moraitou, K.K., Patsika, M.N. (2017). Prevalence of increased canine pancreas-specific lipase concentrations in young dogs with parvovirus enteritis. *Vet Clin Pathol*, 46(1): 111-119.
- Kantere, M.C., Athanasiou, L.V., Syprou, V., Kyriakis, C.S., Kontos, V., Chatzopoulos, D.C., Tsokana, C.N., Billinis, C. (2015). Diagnostic performance of a rapid in-clinic test for the detection of Canine Parvovirus under different storage conditions and vaccination status. *J Virol Methods*, 215-216: 52-55.

- Karthikeyan, M., Indhuprakash, S.T., Gopal, G., Ambi, S.V., Krishnan, U.M., Diraviyam, T. (2022). Passive immunotherapy using chicken egg yolk antibody (IgY) against diarrheagenic *E. coli*: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*, 102: 108381.
- Kelman, M., Ward, M.P., Barrs, V.R., Norris, J.M. (2019). The geographic distribution and financial impact of canine parvovirus in Australia. *Transbound Emerg Dis*, 66: 299-311.
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., Yilmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract*, 51: 478-483.
- Kraft, W., Kuffer, M. (1995). Treatment of severe neutropenia in dogs and cats with filgrastim. *Tierarztl Prax*, 23: 609-613.
- Lamm, C.G., Rezabek, G.B. (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38: 837-850.
- Larsson, a., Karlsson-Parra, A., Sjöquist, J. (1991). Use of chicken antibodies in enzyme immunoassays to avoid interference by rheumatoid factors. *Clin Chem*, 37(3): 411-414.
- Larsson, A., Wejaker, P., Forsberg, P., Lindahl, T. (1992). Chicken antibodies: a tool to avoid interference by complement activation in ELISA. *J Immunol Methods*, 156(1): 79-83.
- Lee, D.H., Jeon, Y., Park, C., Kim, S., Lee, D.S., Lee, C. (2015). Immunoprophylactic effect of chicken egg yolk antibody (IgY) against a recombinant S1 domain of the porcine epidemic diarrhea virus spike protein in piglets. *Arch Virol*, 160(9): 3197-2207.
- Li, X., Yao, Y., Wang, X., Zhen, Y., Thacker, P.A., Wang, L., Shi, M., Zhao, J., Zong, Y., Wang, N., Xu, Y. (2016). Chicken egg yolk antibodies (IgY) modulate the intestinal mucosal immune response in a mouse model of *Salmonella typhimurium* infection. *Int Immunopharmacol*, 36: 305-314.
- Ling, M., Norris, J.M., Kelman, M., Ward, M.P. (2012). Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Vet Microbiol*, 158(3-4): 280-290.
- Liu, S., Zhu, X., Qiu, Y., Wang, L., Shang, X., Gao, K., Yang, X., Jiang, Z. (2021). Effect of Niacin on Growth Performance, Intestinal Morphology, Mucosal Immunity and Microbiota Composition in Weaned Piglets. *Animals (Basel)*, 11(8): 2186.
- Macintire, D.K. (2008). Pediatric fluid therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38(3): 621-627.
- Macintire, D.K., Smith-Carr, S. (1996). Canine parvovirus. II. Clinical signs, diagnosis and treatment. *Comp Cont Educ Pract*, 19(3): 291-302.

- Mahon, J.L., Rozanski, E.A., Paul, A.L. (2017). Prevalence of serum antibody titers against canine distemper virus and canine parvovirus in dogs hospitalized in an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, 250(12): 1413-1418.
- Malekshahi, Z.V., Gargari, S.I.M., Rasooli, I., Ebrahimizadeh, W. (2011). Treatment of *Helicobacter pylori* infection in mice with oral administration of egg yolk-derived anti-UreC immunoglobulin. *Micro Pathog*, 51(5): 366-372.
- Mantione, N.L., Otto, C.M. (2005). Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 227(11): 1787-1793.
- Marenzoni, M.L., Calo, P., Foiani, G., Tossici, S., Passantino, G., Decaro, N., Mandara, M.T. (2019). Porencephaly and Periventricular Encephalitis in a 4-month-old Puppy: Detection of Canine Parvovirus Type 2 and Potential Role in Brain Lesions. *J Comp Pathol*, 169: 20-24.
- Markovich, J.E., Stucker, K.M., Carr, A.H., Harbison, C.E., Scarlett, J.M., Parrish, C.R. (2012). Effects of canine parvovirus strain variations on diagnostic test results and clinical management of enteritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 241(11): 66-72.
- Marks, S.L., Whitehead, Z., Annandale, C.H., Schoeman, J.P., Botha, W.J. (2018). Prevalence of *Salmonella* in juvenile dogs affected with parvoviral enteritis. *J S Afr Vet Assoc*, 89: e1-6.
- Marquez, M., Boscan, P., Weir, H., Vogel, P., Twedt, D.C. (2015). Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. *PLoS One*, 10(10): e0140734.
- Martin, L.G., Luther, T.Y., Alperin, D.C., Gay, J.M., Hines, S.A. (2008). Serum antibodies against human albumin in critically ill and healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 232(7): 1004-1009.
- Martin, V., Najbar, W., Gueguen, S., Grousson, D., Eun, H.M., Lebreux, B., Aubert, A. (2002). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet Microbiol*, 89: 115-127.
- Mazzaferro, E.M. (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Vet Clin Small Anim*, 50: 1307-1325.
- Mazzaferro, E.M., Balakrishnan, A., Hackner, S.G., Forman, M., Calabro, J., Cianciolo, R.E. (2020). Delayed type III hypersensitivity reaction with acute kidney injury in two dogs following administration of concentrated human albumin during treatment for hypoalbuminemia secondary to septic peritonitis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 30(5): 574-580.
- Mazzaferro, E.M., Rudloff, E., Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 12(2): 113-124.

- 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. *J Am Vet Med Assoc*, 243(3): 361-366.
- Michael, A., Meenatchisundaram, S., Parameswari, G., Subbraj, T., Selvakumaran, R., Ramalingam, S. (2010). Chicken egg yolk antibodies (IgY) as an alternative to mammalian antibodies. *Indian J Sci Technol*, 3(4): 468-474.
- Minagawa, T., Ishiwata, K., Kajimoto, T. (1999). Feline interferon-omega treatment on canine parvovirus infection. *Vet Microbiol*, 69: 51-53.
- Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C.R. Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Vet Microbiol*, 180: 59-64.
- Miranda, C., Parrish, C.R., Thompson, G. (2014). Canine parvovirus 2c infection in a cat with severe clinical disease. *J Vet Diagn Invest*, 26(3): 462-464.
- Miranda, C., Thompson, G. (2016). Canine parvovirus in vaccinated dogs: a field study. *Vet Rec*, 178(16): 397-402.
- Mischke, R., Barth, T., Wohlsein, P., Nolte, I. (2001). Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh G - CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Res Vet Sci*, 70: 221-225
- Mohr, A.J., Leisewitz, A.L., Jacobson, L.S., Steiner, J.M., Ruaux, C.G., Williams, D.A. (2003). Effect of Early Enteral Nutrition on Intestinal Permeability, Intestinal Protein Loss, and Outcome in Dogs with Severe Parvoviral Enteritis. *J Vet Intern Med*, 17: 791-798.
- Mylonakis, M.E., Kalli, I., Rallis, T.S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment and prevention. *Vet Med*, 11(7): 91-100.
- Narat, M. (2003). Production of antibodies in chickens. *Food Technol Biotechnol*, 41(3): 259-267.
- Nguyen, H.H., Tumpey, T.M., Park, H.J., Byun, Y.H., Tran, L.D., Nguyen, V.D., Kilgore, P.E., Czerkinsky, C., Katz, J.M., Seong, B.L., Song, J.M., Kim, Y.B., Do, H.T., Nguyen, T., Nguyen, C.V. (2010). Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Avian Antibodies Against Influenza Virus H5N1 and H1N1 in Mice. *PLoS One*, 5(4): 1-11.
- O'Toole, E., Miller, C.W., Wilson, B.A., Mathews, K.A., Davis, C., Sears, W. (2004). Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 225(1): 58-64.
- Parvari, R., Avivi, A., Lentner, F., Ziv, E., Tel-Or, S., Burstein, Y., Schechter, I. (1988). Chicken immunoglobulin gamma-heavy chains: limited VH gene repertoire, combinatorial diversification by D gene segments and evolution of the heavy chain locus. *EMBO J*, 7(3): 739-744.

- Pauly, D., Chacana, P.A., Calzado, E.G., Brembs, B., Schade, R. (2011). IgY technology: extraction of chicken antibodies from egg yolk by polyethylene glycol (PEG) precipitation. *J Vis Exp*, 1(51): 1-6.
- Pereira, E.P.V., van Tilburg, M.F., Florean, E.O.P.T., Guedes, M.I.F. (2019). Egg yolk antibodies (IgY) and their applications in human and veterinary health: A review. *Int Immunopharmacol*, 73: 293-303.
- Pereira, G.Q., Gomes, L.A., Santos, I.S., Alfieri, A.F., Weese, J.S., Costa, M.C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Vet Intern Med*, 32: 707-711.
- Pizarro-Guajardo, M., Diaz-Gonzalez, F., Alvarez-Lobos, M., Paredes-Sabja, D. (2017). Characterization of chicken IgY specific to *Clostridium difficile* R20291 spores and the effect of oral administration in mouse models of initiation and recurrent disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 7: 1-16.
- Prittie, J., (2004). Canine parvoviral enteritis a review of diagnostic, management and prevention. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 13: 167-176.
- Proksch, A.L., Unterer, S., Speck, S., Truyen, U., Hartmann, K. (2015). Influence of clinical and laboratory variables on faecal antigen ELISA results in dogs with canine parvovirus infection. *Vet J*, 204(3): 304-308.
- Rallis, T.S., Papazoglou, L.G., Adamama-Moraitou, K.K., Prassinos, N.N. (2000). Acute enteritis or gastroenteritis in young dogs as a predisposing factor for intestinal intussusception: a retrospective study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 47(8): 507-511.
- Reineke, E.L., Walton, K., Otto, C.M. (2013). Evaluation of an oral electrolyte solution for treatment of mild to moderate dehydration in dogs with hemorrhagic diarrhea. *J Am Vet Med Assoc*, 243(6): 851-857.
- Rewerts, J.M., McCaw, D.L., Cohn, L.A., Wagner-Mann, C., Harrington, D. (1998). Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for treatment of puppies with neutropenia secondary to canine parvovirus infection. *J Am Vet Med Assoc*, 213: 991-992.
- Sampaio, L.C.L., Baldissera, M.D., Grando, T.H., Gressler, L.T., Capeleto, D.M., de Sa, M.F., de Jesus, F.P.K., dos Santos Junior, A.G., Anciuti, A.N., Colonetti, K., Stainki, D.R., Monteiro, S.G. (2014). Production, purification and therapeutic potential of egg yolk antibodies for treating *Trypanosoma evansi* infection. *Vet Parasitol*, 204(3-4): 96-103.
- Sarpong, K.J., Lukowski, J.M., Knapp, C.G. (2017). Evaluation of mortality rate and predictors of outcome in dogs receiving outpatient treatment for parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, 251(9): 1035-1041.

- Savigny, M.R., Macintire, D.K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 20(1): 132-142.
- Schade, R., Calzado, E.G., Sarmiento, R., Chacana, P.A., Porankiewicz-Asplund, J., Terzolo, H.R. (2005). Chicken egg yolk antibodies (IgYtechnology): a review of progress in production and use in research and human and veterinary medicine. *ATLA*, 33(2): 129-154.
- Schaudien, D., Polizopoulou, Z., Koutinas, A., Schwab, S., Porombka, D., Baumgartner, W., Herden, C. (2010). Leukoencephalopathy associated with parvovirus infection in Cretan hound puppies. *J Clin Microbiol*, 48(9): 3169-3175.
- Schoeman, J.P., Goddard, A., Herrtage, M.E. (2007). Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. *J Am Vet Med Assoc*, 231: 1534-1539.
- Schoeman, J.P., Herrtage, M.E. (2008). . Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric illness. *Microbes Infect*, 10:203–207.
- Silva, R.O.S., Dorella, F.A., Figueiredo, H.C.P., Costa, E.A., Pelicia, V., Riberio, B.L.D., Riberio, M.G., Paes, A.C., Megid, H., Lobato, F.C.F. (2017). Clostridium perfringens and C. difficile in parvovirus-positive dogs. *Anaerobe*, 48: 66-69.
- Sime, T.A., Powell, L.L., Schildt, J.C., Olson, E.J. (2015). Parvoviral myocarditis in a 5-week-old dachshund. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 25(6): 765-769.
- Skupsky, J., Sabui, S., Hwang, M., Nakasaki, M., Cahalan, M.D., Said, H.M. (2020). Biotin Supplementation Ameliorates Murine Colitis by Preventing NF- κ B Activation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 9(4): 557-567.
- Spillner, E., Braren, I., Greunke, K., Seismann, H., Blank, S., du Plessis, D. (2012). Avian IgY antibodies and their recombinant equivalents in research, diagnostics and therapy. *Biologicals*, 40(5): 313-322.
- Stander, N., Wagner, W.M., Goddard, A., Kirberger, R.M. (2010). Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Vet Radiol Ultrasound*, 51(1): 69-74.
- Strom, L.M., Reis, J.C. Brown, C.C. (2015). Parvoviral myocarditis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 246(8): 853-855.
- Suartini, G.A.A., Suprayogi, A., Wibawan, W.T., Sendow, I., Mahardika, G.N. (2014). Intravenous Administration of Chicken Immunoglobulin Has a Curative Effect in Experimental Infection of Canine Parvovirus. *Glob Vet*, 13(5): 801-808.
- Sui, J., Cao, L., Lin, H. (2011). Antibacterial activity of egg yolks antibody (IgY) against *Listeria monocytogenes* and preliminary evaluation of its potential for food preservation.

- Sullivan, L.A., Lenberg, J.P., Boscan, P., Hackett, T.B., Twedt, D.C. (2018). Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 54(6): 338-343.
- Sykes, J.E. (2010). Immunodeficiencies caused by infectious diseases. *Vet Clin Nort Am Small Anim Pract*, 40: 409-423.
- Sykes, J.E. (2014). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. Canine and Feline Infectious Diseases. 1st ed., Elsevier, St Louis, p: 141-151.
- Takeuchi, S., Motohashi, J., Kimori, H., Nakagawa, Y., Tsurumoto, A. (2015). Effects of oral moisturising gel containing egg yolk antibodies against *Candida albicans* in older people. *Gerodontology*, 33(1): 128-134.
- Tenne, R., Sullivan, L.A., Contreras, E.T., Olea-Popelka, F., Twedt, D.C., Fankhauser, J., Mastrianna, L., Lappin, M.R. (2016). Palatability and Clinical Effects of an Oral Recuperation Fluid During the Recovery of Dogs With Suspected Parvoviral Enteritis. *Top Companion Anim Med*, 31(2): 68-72.
- Terzungwe, T.M. (2018). Hematological Parameters of Dogs Infected With Canine Parvovirus Enteritis in Sumy Ukraine. *WJIR*, 5(3): 1-5.
- Thibodeau, A., Fravallo, P., Perron, A., Laurent-Lewandowski, S., Letellier, A. (2017). Production and characterization of anti-Campylobacter jejuni IgY derived from egg yolks. *Acta Vet Scand*, 59(80): 1-9.
- Tupler, T., Levy, J.K., Sabshin, S.J., Tucker, S.J., Greiner, E.C., Leutenegger, C.M. (2012). Enteropathogens identified in dogs entering a Florida animal shelter with normal feces or diarrhea. *J Am Vet Med Assoc*, 241(3): 338-343.
- van den Berg, M.F., Schoeman, J.P., Defauw, P., Whitehead, Z., Breemersch, A., Goethals, K., Daminet, S., Meyer, E. (2018). Assessment of acute kidney injury in canine parvovirus infection: Comparison of kidney injury biomarkers with routine renal functional parameters. *Vet J*, 242: 8-14.
- van Nguyen, S., Umeda, K., Yokoyama, H., Tohya, Y., Kodama, Y. (2006). Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. *Can J Vet Res*, 70(1): 62-64.
- Vega, C., Bok, M., Chacana, P., Saif, L., Fernandez, F., Parreno, V. (2015). Egg yolk IgY antibodies: a therapeutic intervention against group A rotavirus in calves. *Res Vet Sci*, 103: 1-10.
- Venn, E.C., Preisner, K., Boscan, P.L., Twedt, D.C., Sullivan, L.A. (2017). Evaluation of an outpatient protocol in the treatment of canine parvoviral enteritis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 27(1): 52-65.
- Warr, G.W., Magor, K.E., Higgins, D.A. (1995). IgY: clues to the origin of modern antibodies. *Immunol Today*, 16(8): 392-398.

- Wen, J., Zhao, S., He, D., Yang, Y., Li, Y., Zhuü S. (2012). Preparation and characterization egg yolk immunoglobulin Y specific to influenza B virus. *Antivir Res*, 93(1): 154-159.
- Wilson, S., Illambas, J., Siedek, E., Stirling, C., Thomas, A., Plevova, E., Sture, G., Salt, J. (2014). Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c. *Vaccine*, 32(42): 5420-5424.
- Wilson, S., Stirling, C., Borowski, S., Thomas, A., King, V., Salt, J. (2013). Vaccination of dogs with Duramune DAPPi+LC protects against pathogenic canine parvovirus type 2c challenge. *Vet Rec*, 172(25): 662.
- Woldemeskel, M., Liggett, A., Ilha, M., Saliki, J.T., Johnson, L.P. (2011). Canine parvovirus – 2b associated erythema multiforme in a litter of English setter puppies. *J Vet Diagn Invest*, 23(3): 576-580.
- Yalcin, E., Keser, G.O. (2017). Comparative efficacy of metoclopramid, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 40(6): 599-603.
- Zourkas, E., Ward, M.P., Kelman, M. (2015). Canine parvovirus in Australia: a comparative study of reported rural and urban cases. *Vet Microbiol*, 181(3-4): 198-203.