



**KÖPEKLERİN DOĞAL PARVOVİRÜS  
ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE *SACCHAROMYCES  
BOULARDII*'NİN KLİNİK PARAMETRELER VE YANGI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**SELİN SİNEM SÜMBÜL LAÇİN**  
Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Başak HANEDAN**

**Doktora Tezi-2024**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

**KÖPEKLERİN DOĞAL PARVOVİRÜS  
ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE SACCHAROMYCES  
BOULARDII'NİN KLİNİK PARAMETRELER VE YANGI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Selin Sinem SÜMBÜL LAÇIN**

**Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Başak HANEDAN**

**ERZURUM  
2024**

# İÇİNDEKİLER

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER .....                         | I    |
| TEŞEKKÜR .....                            | IV   |
| ÖZET .....                                | V    |
| ABSTRACT.....                             | VI   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....      | VII  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                      | VIII |
| TABLolar DİZİNİ .....                     | X    |
| 1. GİRİŞ .....                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                    | 6    |
| 2.1. Etiyoloji .....                      | 6    |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                   | 6    |
| 2.3. Patofizyoloji.....                   | 7    |
| 2.4. Klinik Bulgular .....                | 8    |
| 2.5. Tanı .....                           | 9    |
| 2.5.1. Tam Kan Sayımı .....               | 9    |
| 2.5.2. Serum Biyokimya Belirteçleri ..... | 9    |
| 2.5.3. Pıhtılaşma Bozuklukları.....       | 10   |
| 2.5.4. Yangısal Belirteçler .....         | 10   |
| 2.5.4.1. Akut Faz Yanıtı.....             | 10   |
| 2.5.4.2. Yangısal Mediyatörler .....      | 10   |
| 2.5.5. Parvovirüs Tanı Testleri.....      | 12   |
| 2.6. Tedavi .....                         | 13   |
| 2.6.1. <i>S. Boulardii</i> .....          | 15   |
| 2.7. Korunma .....                        | 17   |

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.8. Prognoz .....                                                                    | 18        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>                                                      | <b>19</b> |
| 3.1. Hayvan Materyali .....                                                           | 19        |
| 3.2. Gaita Örneklerinin Toplanması .....                                              | 19        |
| 3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....                                          | 19        |
| 3.4. Köpeklerin Fiziksel Muayeneleri.....                                             | 20        |
| 3.5. Çalışma Gruplarının Tedavisi .....                                               | 21        |
| 3.6. Çalışma Gruplarında Probiyotik Etkinliğinin Kanıtlanmasına Yönelik Testler ..... | 23        |
| 3.6.1. Kan Örneklerinin Toplanması .....                                              | 23        |
| 3.6.2. Kan Sayımı .....                                                               | 24        |
| 3.6.3. Serum Biyokimya Analizleri .....                                               | 24        |
| 3.6.4. Serum NF-κB ve IL-8 Analizleri .....                                           | 24        |
| 3.7. İstatistik Analiz .....                                                          | 25        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                               | <b>26</b> |
| 4.1. SIRS Bulguları .....                                                             | 26        |
| 4.2. Klinik Skor.....                                                                 | 26        |
| 4.3. Kan Sayımı Parametreleri .....                                                   | 28        |
| 4.3.1. WBC .....                                                                      | 31        |
| 4.3.2. Nötrofil.....                                                                  | 32        |
| 4.3.3. Lenfosit .....                                                                 | 33        |
| 4.3.4. Monosit .....                                                                  | 34        |
| 4.3.5. Bazofil.....                                                                   | 35        |
| 4.3.6. Eozinofil.....                                                                 | 36        |
| 4.3.7. Eritrosit .....                                                                | 37        |
| 4.3.8. Hemoglobin .....                                                               | 38        |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.9. Hematokrit .....                                | 39        |
| 4.3.10. Trombosit.....                                 | 40        |
| 4.3.11. Ortalama Trombosit Hacmi .....                 | 41        |
| 4.4. Serum Biyokimya Parametreleri.....                | 42        |
| 4.4.1. Üre .....                                       | 44        |
| 4.4.2. Kreatinin .....                                 | 44        |
| 4.4.3. Albümin .....                                   | 45        |
| 4.4.4. ALT.....                                        | 46        |
| 4.4.5. Potasyum.....                                   | 47        |
| 4.5. Serum Proinflamatuvar Belirteçleri .....          | 49        |
| 4.5.1. IL-8 .....                                      | 50        |
| 4.5.2. NF-κB .....                                     | 51        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                | <b>52</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                       | <b>63</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                 | <b>65</b> |
| <b>EKLER .....</b>                                     | <b>90</b> |
| <b>Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu.....</b> | <b>90</b> |
| <b>Ek-2. Etik Kurul Onay Formu .....</b>               | <b>91</b> |

## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Başak HANEDAN'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim sürecinde değerli katkılarını gördüğüm sayın hocalarım Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ, Doç Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY, Doç. Dr. Akın KIRBAŞ, Dr. Öğr. Üyesi K. Emre YANAR, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Ömer AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN, Dr. M. Sertaç EROĞLU, Arş Gör. Sümeyye BAYSAL'a katkıları ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmamın biyokimyasal analizlerinde destek veren Doç Dr. Sefa KÜÇÜKLER, tez çalışma sürecimde istatistiksel analizlerde destek olan sayın hocam Prof. Dr. Ekrem LAÇİN'e, Myvet Veteriner Kliniği kurucu hekimi Kubilay AKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmayı TDK-2022-11073 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

**Selin Sinem SÜMBÜL LAÇİN**

## ÖZET

### **Köpeklerin Doğal Parvovirüs Enfeksiyonunun Tedavisinde *Saccharomyces boulardii*'nin Klinik Parametreler ve Yangı Üzerine Etkilerinin Araştırılması**

**Amaç:** Çalışmalarda köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda *S. boulardii*'nin tedavi üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. *S. boulardii*'nin bağırsak hastalıklarının iyileştirilmesinde olumlu etki bildirimleri dikkate alındığında bu çalışmada amaç standart tedaviye ek *S. boulardii* uygulamasıyla hastaların klinik bulgularının, hematolojik belirteçlerinin daha hızlı düzelmesini sağlamak ve prognozu iyi yönde değiştirmektir.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada 3 grup oluşturuldu ve her bir grupta 3-5 aylık yaşta 10 köpek bulunduruldu. Kontrol grubu, grup 1 standart tedavi uygulanan grup, grup 2 standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulanan gruptur. Çalışma gruplarında tedaviden önce 0. gün ve 5. gün ve kontrol grubunda aynı zaman noktalarında klinik skorları kaydedildi, kan örnekleri toplandı. Tam kan sayımı, serum biyokimyasal analizleri ve serum NF- $\kappa$ B ve serum IL-8 değerleri araştırıldı.

**Bulgular:** Standart tedaviye göre, standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulaması parvovirüsle enfekte köpeklerin hızlı şekilde iyileşmesini, kan WBC ( $P=0.000$ ), nötrofil ( $P=0.021$ ) ve lenfosit ( $P=0.000$ ) sayılarını daha fazla artırma, IL-8 ( $P=0.005$ ) ve NF- $\kappa$ B ( $P=0.018$ ) yoğunluklarını azaltma, albümin ( $P=0.000$ ) yoğunluklarını artırma, ALT ( $P=0.000$ ) yoğunluklarını azaltmayı sağladı.

**Sonuç:** Parvovirüsle enfekte köpeklere standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* verilmesinin klinik bulguları hızlı düzeltme ve yangı giderici yararlı etkilerinin olduğu belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Köpek parvovirüs, *Saccharomyces boulardii*, tedavi, yangı

## ABSTRACT

### **Investigation of the Effects of *Saccharomyces boulardii* on Clinical Parameters and Inflammation in the Treatment of Natural Parvovirus Infection of Dogs**

**Aim:** The effects of *S. boulardii* on the treatment of parvovirus infection in dogs have not yet been investigated in studies. Considering the reports of positive effects of *S. boulardii* on the improvement of intestinal diseases, the aim of this study is to improve the clinical findings and haematological markers of the patients more rapidly and to change the prognosis in a good way with the application of *S. boulardii* in addition to standard treatment.

**Material and Method:** In this study, 3 groups were formed and 10 dogs aged 3-5 months were kept in each group. Group 0 was the control group, group 1 was the group that received standard treatment, group 2 was the group that received *S. boulardii* in addition to standard treatment. Clinical scores were recorded on day 0 and day 5 before treatment in the study groups and at the same time points in the control group, and blood samples were collected. Complete blood count, serum biochemical analyses, serum NF- $\kappa$ B and serum IL-8 values were investigated.

**Results:** Compared to standard treatment, administration of *S. boulardii* in addition to standard treatment resulted in rapid recovery of parvovirus-infected dogs, increased blood WBC ( $P= 0.000$ ), neutrophil ( $P= 0.021$ ) and lymphocyte ( $P= 0.000$ ) counts, decreased IL-8 ( $P= 0.005$ ) and NF- $\kappa$ B ( $P= 0.018$ ) concentrations, increased albumin concentrations ( $P= 0.000$ ), and decreased ALT concentrations ALT ( $P= 0.000$ ).

**Conclusion:** It was determined that administration of *S. boulardii* to parvovirus-infected dogs as an adjunct to standard treatment had beneficial effects on the rapid correction of clinical signs and relieving inflammation.

**Key Words:** Canine parvovirus, inflammation, *Saccharomyces boulardii*, treatment

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                            |                                        |
|----------------------------|----------------------------------------|
| <b>ALP</b>                 | : Alkalın fosfataz                     |
| <b>ALT</b>                 | : Alanin aminotransferaz               |
| <b>CK-MB</b>               | : Kreatin kinaz MB                     |
| <b>CPV</b>                 | : Köpek parvovirüs                     |
| <b><i>E. coli</i></b>      | : <i>Escherichia coli</i>              |
| <b>IL-1</b>                | : İnterlökin 1                         |
| <b>IL-6</b>                | : İnterlökin 6                         |
| <b>IL-8</b>                | : İnterlökin 8                         |
| <b>NF-κB</b>               | : Nükleer faktör-κB                    |
| <b><i>S. boulardii</i></b> | : <i>Saccharomyces boulardii</i>       |
| <b>SIRS</b>                | : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu |
| <b>TNF-α</b>               | : Tümör nekroz faktör alfa             |
| <b>WBC</b>                 | : Beyaz kan hücresi                    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil No</u>                                                                                                                           | <u>Sayfa No</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 3.1. CPV pozitifliğinin ticari hızlı tanı kitiyle gösterilmesi .....                                                                | 19              |
| Şekil 3.2. Parvovirüsle enfekte köpeklerin tedavisi .....                                                                                 | 23              |
| Şekil 4.1. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama klinik skor düzeyleri. ....   | 27              |
| Şekil 4.2. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama toplam lökosit sayıları ..... | 32              |
| Şekil 4.3. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama nötrofil sayıları .....       | 33              |
| Şekil 4.4. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama lenfosit sayıları .....       | 34              |
| Şekil 4.5. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama monosit sayıları.....         | 35              |
| Şekil 4.6. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama bazofil sayıları .....        | 36              |
| Şekil 4.7. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama eozinofil sayıları .....      | 37              |
| Şekil 4.8. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama eritrosit sayıları .....      | 38              |
| Şekil 4.9. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama hemoglobin düzeyleri .....    | 39              |
| Şekil 4.10. Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama hematokrit düzeyleri .....   | 40              |

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 4.11.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama trombosit düzeyleri .....                  | 41 |
| <b>Şekil 4.12.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama trombosit hacmi düzeyleri. ....            | 42 |
| <b>Şekil 4.13.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama serum üre yoğunlukları .....               | 44 |
| <b>Şekil 4.14.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama serum kreatinin yoğunlukları .....         | 45 |
| <b>Şekil 4.15.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama serum albümin yoğunlukları .....           | 46 |
| <b>Şekil 4.16.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama serum ALT yoğunlukları .....               | 47 |
| <b>Şekil 4.17.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama serum potasyum ( $K^+$ )yoğunlukları ..... | 48 |
| <b>Şekil 4.18.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama IL-8 düzeyleri .....                       | 50 |
| <b>Şekil 4.19.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>zamana göre ortalama NF- $\kappa$ B düzeyleri .....             | 51 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo No</u></b>                                                                                                                                            | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Tablo 3.1.</b> Köpeklerin klinik skörlama kategorileri .....                                                                                                   | 21                     |
| <b>Tablo 4.1.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>klinik skorlar ve istatistik karşılaştırmaları .....                | 27                     |
| <b>Tablo 4.2.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>kan sayımı parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları. ....      | 28                     |
| <b>Tablo 4.3.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>serum biyokimya parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları ..... | 42                     |
| <b>Tablo 4.4.</b> Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında<br>IL-8 ve NF-κB parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları. ....   | 49                     |

# 1. GİRİŞ

Köpek parvovirus enfeksiyonu dünya çapında görülen, hayati tehdit oluşturan viral bir bulaşıcı hastalıktır. Köpek parvovirüsü (CPV) tip 2a, 2b ve 2c'den kaynaklanır (Decaro ve Buonavoglia, 2012). Şiddetli klinik hastalık tipik olarak 6 aylıktan küçük köpeklerde ortaya çıksa da zayıf bağışıklığa sahip yetişkin köpekler de potansiyel olarak etkilenebilir (Kalli ve ark., 2010; Markovich ve ark., 2012). Irk predispozisyonu ve hastalığın mevsimsel prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir (Houston ve ark., 1996; Kalli ve ark., 2010).

CPV-2, köpekler arasında fekal-oral yolla (doğrudan bulaşma) veya dışkıyla kontamine olmuş fomitlere oronazal maruziyet yoluyla (dolaylı bulaşma) hızla yayılır (Carr-Smith ve ark., 1997).

Virüs ilk olarak mezenterik lenf nodüllerinde ve timusta çoğalır, 1-5 gün içerisinde viremi gerçekleşir (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV-2, akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklere ek olarak bağırsak epitel kriptlerinin, kemik iliğinin, dil epitelinin, ağız boşluğunun ve kardiyak miyositlerin hızla bölünen hücrelerini hedefler (Ford ve ark., 2017). Sonuç olarak şiddetli lökopeni (özellikle nütropeni ve/veya lenfopeni) ile birlikte intestinal mukozal bariyerin bozulması, villöz atrofi ve malabsorbsiyon meydana gelir, devamında diyare ve kusmaya, dehidrasyon/hipovolemiye, metabolik asidoz (veya alkaloz), koliform sepsisemi ve endotoksemi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), hiperkoagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olur (Goddard ve Leisewitz, 2010; Kalli ve ark., 2010; Sykes, 2014; Turk ve ark., 1990). Aynı anda diğer enfeksiyon hastalıkları örneğin iç parazit enfeksiyonları, intestinal bakteriyel veya viral patojenler veya stres faktörleri (sütten kesme, kalabalık ortam, yetersiz hijyen koşulları) hastalığın prognozunu ve şiddetini olumsuz yönde etkileyebilir (Carr-Smith ve ark., 1997; Goddard ve Leisewitz, 2010; Houston ve ark., 1996; Markovich ve ark., 2012).

Akut enterit en yaygın görülen klinik bulgudur ve çoğunlukla 6 aylık yaşa kadar olan yavru köpeklerde görülür. Enfeksiyon başlangıcında iştahsızlık, depresyon, uyuşukluk ve yüksek ateş görülmektedir, fakat bunlar spesifik değildir. Akut safhasında mukuslu yapıdan hemorajiye kadar değişen bir ince bağırsak ishali ve kusma hastalığının tipik bulgularıdır (Lamm ve Rezabek, 2008; Prittie, 2004).

Araştırma verileri, endotoksin ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF- $\alpha$ ), enfekte köpek yavrularının kanında ölçülebilir miktarlarda bulunduğunu ve artan TNF aktivitesi ile ölüm arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (Otto ve ark., 1997). Gastrointestinal semptomlara ek olarak, nötropeni ve lenfopeni parvovirüsün tipik bulgularıdır ve bu nedenle bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur (Goddard ve ark, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010; Lamm ve Rezabek, 2008). Anemi, CPV enteritinde, özellikle enfeksiyonun şiddetli seyrettiği olgularda, sıklıkla görülen bir hematolojik bulgudur (Potgieter ve ark., 1981).

Ayrıca, kapiller dolum süresinde azalma, oligüri, mental durumdaki değişiklikler ve hiperlaktatemi gibi laboratuvar anormallikleri gibi hipoperfüzyon belirtileri mevcut olabilir ve ağır hastalarda hipovolemik ve/veya septik şok meydana gelebilir (Prittie, 2004).

Biyokimyasal anormallikler spesifik değildir, en yaygın anormallikler enterit kaynaklı veya anoreksiye bağlı hipokalemi ve hipoalbuminemi, dehidrasyon ile ilişkili prerenal azotemi, şiddetli dehidrasyon nedeniyle düşük doku perfüzyonu alkalik fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış hepatositlerde hasarla sonuçlanmaktadır (Goddard ve Leisewitz, 2010; Prittie, 2004).

Parvovirüsler, replikasyonları için, bağırsağın kript hücreleri veya kemik iliğindeki nötrofilik granülositlerin öncü hücreleri gibi mitotik aktivitesi yüksek hücreleri ve ayrıca lenfositleri kullanır (Brunner, 1985; Meunier ve ark., 1985).

Parvovirüslü yavru köpeklerde genellikle şiddetli dehidrasyon ve hipovolemik şok oluşmaktadır. İdeal olarak intravenöz olmak üzere hızlı, yeterli miktarda sıvı tedavisi bu nedenle esastır (Lamm ve Rezabek, 2008; Tello ve Perez-Freytes, 2017).

CPV enteriti olan köpeklerde, kusmaya büyük olasılıkla bağırsak kript hücrelerinin tahribatı, anormal bağırsak hareketleri ve sitokinlerin endotoksin ile indüklenen aktivasyonu neden olur, bu da kusma merkezinin ve trigger zone bölgesinin lokal uyarımına ve merkezi aktivasyonuna yol açar (Mantione ve Otto, 2005).

CPV'li hastalarda kusmayı azaltmada antiemetik kullanımı önemlidir (Mazzaferro, 2020).

CPV enteriti olan hastalar, intestinal villöz kolları ve koruyucu immün fonksiyon eksikliğinden kaynaklanan bakteriyel translokasyon açısından yüksek risk altındadır (Marks ve ark., 2018; Silva ve ark., 2017; Sykes, 2014; Tupler ve ark., 2012).

CPV'den etkilenen tüm hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir (Mazzaferro, 2020).

*Saccharomycetaceae* familyasının bir üyesi olan *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), Gram pozitif boyama özelliği gösteren karbonhidratları baskılama ve fermentasyon yeteneğine sahip bir mayadır. Maya antibiyotiklere ve mide asidine karşı dirençlidir (Czerucka ve Rampal, 2002). *S. boulardii*'nin, bağırsakla ilgili hastalıkların tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir (Kelesidis ve Pothoulakis, 2012; Sen ve Mansell, 2020). Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyomu, patojen kolonizasyonuna karşı koruma, epitel bariyerin korunması veya bağışıklık aktivitesinin modülasyonu dahil olmak üzere çok sayıda rolden sorumludur (Kumar Bajaj ve ark., 2015). Bazı *S. boulardii* suşları, *Escherichia coli*'de (*E. coli*) inhibe edici bir etki gösterdiği, yüksek konsantrasyonlarda asetik asit üretebildiği tespit edilmiştir (Offei ve ark., 2019). Enfeksiyöz diyare

durumunda, *S. boulardii*'nin uygulanması, çeşitli diyare patojenlerinin neden olduğu bağırsak lezyonlarına karşı koruma sağlamaktadır (Czerucka ve ark., 2007).

Çalışmalar probiyotiklerin parvoviral enteritisli yavru köpeklerde hastalığın prognozunu ve iyileşme sürecini kısalttığını göstermiştir (Arslan ve ark., 2012). Köpek kronik enteropati klinik aktivite indeksi, dışkı kıvamı ve sıklığı ve vücut kondisyon skoru *S. boulardii* tedavisinden sonra düzelmiştir (D'Angelo ve ark., 2018).

Nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'nin, yangısal yanıtlarda rolü vardır (Liu ve ark., 2017). Bağırsak epitel hücreleri gibi birçok hücre tipinde yangının en önemli aracısı olarak kabul edilen transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B birçok proinflamatuvar genin ekspresyonunu düzenler (Atreya ve ark., 2008).

*S. boulardii* baskın inflamatuvar bileşene sahip gastrointestinal hastalıklarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda etkinliğini göstermiştir (Pothoulakis, 2009). NF- $\kappa$ B, yangısal bağırsak hastalığında yangı ve patojenik bakterilere karşı doğal bağışıklık tepkilerinin temel düzenleyicisidir (Naumann, 2000; Pallone ve Monteleone, 2001). İnterlökin 8 (IL-8), kemotaktik sitokin ailesinden olup, özellikle yangı alanlarına nötrofil, monosit, makrofaj ve lenfositler gibi yangı hücrelerinin toplanmasında rolü vardır (Casola ve ark., 2002; Chen ve ark., 2014; Giordano ve ark., 2013). Probiyotik maya *S. boulardii*, bağırsak epitel hücreleri ve monositlerinde NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve NF- $\kappa$ B aracılı IL-8 gen ekspresyonunu bloke eden düşük moleküler ağırlıklı çözünür bir faktör üreterek bir anti-inflamatuvar etki gösterir (Sougioultzis ve ark., 2006).

Bilimsel kaynaklarda köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda *S. boulardii*'nin tedavi üzerine etkileri henüz araştırılmamıştır. *S. boulardii*'nin çeşitli çalışmalarda bağırsak hastalıklarının iyileştirilmesinde olumlu etkileri bildirimleri dikkate alındığında bu çalışmada amaç standart tedaviye ek *S. boulardii* uygulamasıyla hastaların klinik

bulgularının, hematolojik belirteçlerinin daha hızlı düzelmesini sağlamak ve prognozu iyileştirmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Etiyoloji

Köpek türlerinde protoparvovirus 1, *Parvoviridae* ailesindeki *Protoparvovirüs* cinsi içinde yer alan, yabani ve evcil etoburlar için dikkate değer epidemiyolojik öneme sahip birkaç virüs içeren bir türdür (Cotmore ve ark., 2014). *Parvoviridae* ailesi yabani vizon dahil olmak üzere diğer yabani memelilerde de bulunduğundan, CPV-1 ve CPV-2'nin evriminde diğer yaban hayatından gelen genetik varyasyonda rol oynamış olabilir (Kramer ve ark., 1980; Pollock ve ark., 1988). Köpeklerde gastrointestinal ve solunum sistemi enfeksiyonunun bir nedeni olarak CPV-1 ilk olarak 1960'ların sonunda keşfedildi (Lamm ve Rezabek, 2008). On yıl sonra CPV-1'in mutasyonu, CPV-2 ile sonuçlandı ve daha önce CPV'ye karşı savunmasız olan genç ve erişkin köpeklerde ilk pandemi salgınına neden oldu (Lamm ve Rezabek, 2008). CPV-1 ve CPV-2'nin ilk izolasyonundan günümüze kadar 1980'lerdeki genetik mutasyon 2 varyantla (CPV-2a ve CPV-2b) sonuçlandı, bunu 2000 yılının başından bu yana daha yeni tanınan üçüncü bir varyant olan CPV-2c izledi. CPV-2'nin İtalya'da ilk ortaya çıkışından günümüze kadar bu izolat dünya çapında yayıldı (Decaro ve ark., 2007). CPV, köpek popülasyonunda dünya çapında hızla yayılarak yüksek düzeyde hastalık insidensine ve ölümlere neden oldu. CPV tamamen konak hücre sistemine dayandığından, virüsün çoğalması için hızlı bölünme yeteneğine sahip olan hücrelere ihtiyacı vardır (Appel ve ark., 1979; Decaro ve ark., 2014; Kelly, 1978). Enfekte hayvanların kusmuğunda ve/veya dışkısında bulunan CPV-2, bağışıklığı zayıf olan köpeklerin ağız ve burnuna temasıyla enfeksiyon meydana gelir (Goddard ve ark., 2010).

### 2.2. Epidemiyoloji

Türkiye'de en yaygın şekilde belirlenen varyantın CPV-2b (%71.84) olduğu, bunu takiben CPV-2a (%25.86) ve CPV-2c (%2.3) olduğu, CPV-2c varyantının İstanbul'da

saptandığı, CPV'nin Türkiye'de genel prevalansının %86.27 oranında olduğu bildirilmiştir (Temizkan ve Temizkan, 2023). Türkiye'nin Erzurum ilinde köpeklerde CPV-2 prevalansı immünekromatografi testi ile %40 oranında (Ismail ve Hanedan, 2024); Türkiye'nin farklı illerinden köpeklerden toplanan örneklerde CPV-2 prevalansının %77.4 olduğu ve varyantların CPV-2a olduğu belirlenmiştir (Abayli ve ark., 2022).

Kuzey Nijerya'da CPV-2 prevalansı immünekromatografi testi ile yavru köpeklerde %49.19 ve erişkin köpeklerde %31.08 oranlarında bulunmuştur (Ogbu ve ark., 2021). Portekiz'de evcil köpek popülasyonunda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle CPV-2c prevalansının %51.5, CPV-2b'nin %47.5, CPV-2a'nın %1 olduğu belirlenmiştir (Miranda ve ark., 2016). Mısır'da köpeklerde CPV prevalansının PCR yöntemiyle %84 oranında olduğu belirlenmiştir (Elbaz ve ark., 2021). Kuzey Avustralya'da 168 ishali köpekte parvovirüs enfeksiyonu dışkı örneklerinde PCR testiyle %17.3 oranında tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2020).

### **2.3. Patofizyoloji**

Enfeksiyonun bulaşmasını takiben virüs etkenleri ilk olarak orofaringeal ve mezenterik lenf düğümlerinde ve timüste çoğalır. Parvovirüsle enfekte olan köpeklerin etkene maruziyetlerinin 1 ila 5 günü içinde virüs etkenleri kanlarında saptanır. CPV-2 daha sonra akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklerin yanı sıra bağırsak epitel kriptleri, kemik iliği, dil epitel, ağız boşluğu ve kalp kası hücrelerini hedefler (Ford ve ark., 2017). Köpeklerin yaygın şekilde aşılmasından önce enfekte hayvanlarda CPV-2'ye bağlı miyokardit yaygın şekilde görülen bir ölüm nedeniydi, ancak günümüzde CPV-2'ye bağlı miyokardit olguları seyrek olarak görülebilmektedir (Ford ve ark., 2017; Sime ve ark., 2015; Strom ve ark., 2015). Ancak parvovirüs enfeksiyonuna bağlı hayatta kalamayan köpeklerde serum kreatin kinaz MB (CK-MB) yoğunluklarının yüksek düzeylerde kalması miyokardit gelişime ve miyokardiyal hasarın sürekliliğine bağlanmıştır (Eregowda

ve ark., 2020). Maruziyetin 4 ila 14 günü arasında değişebilen bir inkübasyon döneminin ardından, virüs saçılımı çoğunlukla kusma ve kanlı ishal gibi klinik belirtilerin başlamasından birkaç gün önce meydana gelir (Carr-Smith, 1997; Decaro ve ark., 2005). Enterosit döngüsü bozulduğundan bağırsak mukozasında erozyon ve bağırsak villuslarında atrofi gelişir. Bu durum besin emilim bozukluğu ve enterik bakteriyel translokasyona, ek olarak kusma ve kanlı ishal klinik bulgularına neden olur. Timüsteki viral enfeksiyon timüs korteksinin yıkımına neden olur. Kemik iliğindeki lökosit öncüllerinin yıkımıyla lökopeni gelişir (Decaro ve Buonavoglia, 2012; Pollock, 1982). Bağışıklık yetersizliği ile birlikte bağırsak bakterilerinin translokasyonundan kaynaklı bakteriyemi durumu, hastalıktan etkilenen hayvanlarda septik şok, sistemik yangısal yanıt sendromu, çok sayıda organda yetmezlik ve tedavi uygulanmayanlarda ölüme neden olur (Mazzaferro, 2020).

#### **2.4. Klinik Bulgular**

Köpeklerde parvovirüs akut başlayıp, yüksek hastalık ve ölüm oranlarıyla seyretmektedir (Kelman ve ark., 2020; Qi ve ark., 2020). Parvovirüs kaynaklı hastalıkların klinik belirtileri mide-bağırsak yangısı, halsizlik, iştahsızlık, kusma, ishal ve yüksek ateştir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Dışkının görünümü yumuşak, mukuslu, sulu ve kanlı şekilde değişebilir. Bağırsak mukozal katmanın deskuamasyonu dışkıya kırmızı jelatinimsi bir görünüm verebilir (Mazzaferro, 2020). Uterusta veya 2 haftalık yaşa kadar olan enfekte yavrularda viral miyokardit gelişebilir, bu durum da ani ölüm veya konjestif kalp yetmezliği belirtileriyle sonuçlanır (Bastianello, 1981; Hayes ve ark., 1979; Lenghaus ve ark., 1980).

Parvoviral enteritli yavru köpeklerde nörolojik belirtiler; miyokardit, hipoglisemi, intrakraniyal tromboz ve kanamaya bağlı hipoksiden kaynaklanabilir (Sykes, 2014).

Parvovirüsün komplikasyonu olarak duodenum perforasyonu da gelişebilir (Oh ve ark., 2022).

Parvovirüsle enfekte köpeklerde Tei indeksinde artma ve serum kardiyak troponin I yoğunluğunda artmanın prognozun kötü olması, kalp kası fonksiyon bozukluğu ve hasarla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (Kocaturk ve ark., 2012).

## **2.5. Tanı**

### **2.5.1. Tam Kan Sayımı**

Virüs kemik iliği, timüs ve diğer lenfoid dokularda aktif olarak çoğalan hücreleri enfekte ettiği için, toplam beyaz kan hücresi sayısı (WBC) ve lökonötropeni varlığı CPV'li hastalarda ayırt edici bir özellik olarak kabul edilmiştir (Mazzaferro, 2020). CPV ile enfekte köpeklerde WBC, segmentli nötrofiller, lenfositler, monositler ve eozinofillerin sayısında önemli azalmalar belirlenmiştir (Atkinson ve ark., 2022).

Bazı yavru köpeklerde gastrointestinal kan kaybının bir sonucu olarak anemi gelişir, bu anemi non- rejeneratif veya rejeneratif olabilir (Sykes, 2014).

### **2.5.2. Serum Biyokimya Belirteçleri**

İştahsızlık, kusma ve ishale bağlı şiddetli hipokalemi ve diğer elektrolit anormallikleri (örneğin hiponatremi ve hipokloremi) de ortaya çıkabilir (Carr-Smith ve ark., 1997; Jacobs ve ark., 1981; Heald ve ark., 1986). Hipoalbüminemi, toplam kan kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasına katkıda bulunabilir (Jacobs ve ark., 1981). CPV enteriti olan yavru köpekler, hipokalemi ve hipoglisemi gelişmesine yatkındır (özellikle toy poodle ırkları) (Goddard ve ark., 2010). Biyokimyasal anormallikler spesifik değildir, en yaygın anormallikler enterit kaynaklı veya iştahsızlığa bağlı hipokalemi ve hipoalbüminemi, dehidrasyon ile ilişkili prerenal azotemi, şiddetli dehidrasyon nedeniyle düşük doku perfüzyonu, hepatositlerde hasarla ALP ve ALT düzeylerinde artıştır (Goddard ve ark., 2010; Prittie, 2004).

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda serum biyokimya belirteçlerinden kortizol, CK-MB, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein-2 düzeylerinde önemli artışlar olduğu ve önemli prognostik belirteçler olduğu bildirilmiştir (Eregowda ve ark., 2020). Paul ve ark. (2023a) sistemik yangısal yanıt sendromu olan parvovirüsle enfekte köpeklerde albümin, sodyum, potasyum, klor ve iyonize kalsiyum yoğunluklarında önemli azalmayı tespit etmiştir. Ayrıca kan kobalamin yoğunluklarında azalma da son yıllarda belirlenmiştir (Luckschander-Zeller ve ark., 2024).

### **2.5.3. Pıhtılaşma Bozuklukları**

Köpeklerde parvovirüse bağlı bağırsak yangısında sistemik yangısal yanıt, damar endotel hasarı, endojen pıhtılaşma önleyici maddelerin kaybedilmesi aşırı pıhtılaşmaya eğilim oluşturur. Etkin kısmi tromboplastin zamanı ve protrombin zamanında uzama, D-dimer ve fibrin yıkımlanma ürünleri düzeylerinde artış ve antitrombin III aktivitesinde azalma meydana gelebilir (Corda ve ark., 2023).

### **2.5.4. Yangısal Belirteçler**

#### **2.5.4.1. Akut Faz Yanıtı**

Parvovirüsle enfekte köpeklerde sistemik yangısal yanıt ve sepsise bağlı olarak akut faz proteinlerinden C-reaktif protein düzeyinde (Atkinson ve ark., 2022) ve seruloplazmin düzeylerinde önemli artışlar (Eregowda ve ark., 2020) tespit edilmiştir.

#### **2.5.4.2. Yangısal Mediyatörler**

Parvovirüs enfeksiyonuna bağlı hasar ve/patojenle ilgili moleküllerle etkinleşen doğal immün yanıtla ilgili olarak IL-8, TNF- $\alpha$  ekspresyonlarında artış belirlenmiştir (Paul ve ark., 2023a).

### **IL-8**

Kemokinler kemotaktik sitokinlerdir. IL-8, yangı alanına yangı hücrelerinin toplanmasını indükler (Remick, 2005). IL-8 proteini ilk önce 99 aminoasit kalıntısından

oluşan öncül forma çevrilir ve daha sonra sinyal peptidi (ilk 20 aminoasit) uzaklaştırılarak hücrelerden salınır (Matsushima ve ark., 1988; Yoshimura ve ark., 1987). IL-8; monositler, lenfositler, granüositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, hepatositler, mezanjiyal hücreler ve kondrositler dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir ve yalnızca yangı durumunda salınır (Alfaro ve ark., 2017; Balkwill ve Burke, 1989; Zlotnik ve ark., 1999). Trombositler de granüllerinde IL-8 depolar ve yangı durumunda IL-8'i hızla salar (Su ve ark., 1996). IL-8 sadece nötrofilleri harekete geçirmekle kalmaz, aynı zamanda nötrofilleri granül içeriklerini serbest bırakmaları için aktive eder, süperoksit oluşumunu indükler ve nötrofiller tarafından adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (Gimbrone ve ark., 1989; Paccaud ve ark., 1990; Peveri ve ark., 1988; Schröder, 1989). Çok sayıda çalışma IL-8'in nötrofiller, fibroblastlar, epitel hücreleri, hepatositler, alveolar makrofajlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edildiğini ortaya koymaktadır (Qazi ve ark., 2011). IL-8 seviyelerinin genellikle plasental, monositler ve endotelyal hücreler tarafından bir enfeksiyondan sonra üretildiği yeni doğan sepsisinin teşhisinde bir biyobelirteç olarak klinik kullanıma sahip olduğu gösterilmiştir (Cesta ve ark., 2022). IL-8 ekspresyonu bakteri, virüs ve parazitlerin neden olduğu mide-bağırsak enfeksiyonu sırasında akut olarak ortaya çıkarken, kronik mide-bağırsak inflamasyonu olan hastalarda da yüksek IL-8 seviyeleri bildirilmiştir (Cotton ve ark., 2016).

Bozulmuş bağırsak immünregülasyonu, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi insan yangısal bağırsak hastalığının patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Hem Crohn hem de ülseratif kolitte IL-8, interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  ve diğerleri gibi pro-enflamatuar sitokinler, inflamasyonlu bölgelerde yüksek oranda artmaktadır (Klapproth ve Sasaki, 2010; Roberts-Thomson ve ark., 2011).

## NF-κB

Birçok proinflamatuvar genin ekspresyonu, bağırsak epitel hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipinde inflamasyonun en önemli global aracısı olarak kabul edilen transkripsiyon faktörü NF-κB tarafından düzenlenmektedir (Atreya ve ark., 2008). NF-κB'nin birçok önemli rolü vardır, ancak NF-κB'nin indüklenebilir aktivitesinin çoğu, etkili bağışıklık tepkileri oluşturmada ve enfeksiyon sırasında vücudun bağışıklık hücrelerinin ölümünü önlemeye yardımcı olabilecek bir antiapoptotik prosurvival faktör olarak işlev görmeye önemlilik teşkil etmektedir (Strickland ve Ghosh, 2006). Bağırsakta NF-κB, yangısal bağırsak hastalığındaki inflamasyonun ve patojenik bakterilere karşı verilen doğal bağışıklık tepkilerinin temel düzenleyicisidir (Naumann, 2000). Bir çalışmada, kronik enteropatili köpeklerin duodenum mukozasında NF-κB'nin kontrol köpeklerine kıyasla aktive olduğu bildirilmiştir (Luckschander ve ark., 2010). Probiyotik maya *S. boulardii*, bağırsak epitel hücrelerinde ve monositlerde NF-κB aktivasyonunu ve NF-κB aracılı IL-8 gen ekspresyonunu bloke eden düşük moleküler ağırlıklı çözünür bir faktör üreterek anti-inflamatuvar etki göstermektedir (Sougioultzis ve ark., 2006). NF-κB, düzensizliğinin artrit ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirildiği yaygın ve temel bir transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenle, NF-κB aktivasyon yolunun inflamatuvar hastalıklar ve kanser için yeni tedavilerin geliştirilmesinde önemli hedef haline gelmiştir (Strickland ve Ghosh, 2006).

### 2.5.5. Parvovirüs Tanı Testleri

Etkilenen köpeklerin dışkıсында CPV'nin varlığı seroloji ve histopatoloji ile nekropsiyi içermektedir (Helfer-Baker ve ark., 1980; Pollock ve Carmichael, 1988). Enfekte yavru köpeklerin dışkılarında CPV'yi göstermek için enzime bağlı immünosorbent test kitleri mevcuttur (Mohan ve ark., 1993). Modifiye canlı CPV aşısı ile aşılamadan 3 ila 10 gün sonra yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir ve serum nötralize

edici antikorların dışkıdaki antijenle bağlanması ya da dışkıda viral saçılımın kesilmesine bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (Pollock ve Carmichael, 1988; Pollock ve Coyne, 1993; Prittie, 2004). Dışkıda CPV antijenini tespit etmek için mevcut diğer yöntemler arasında elektron mikroskopi, viral izolasyon, dışkı hemaglutinasyonu, lateks aglutinasyonu, karşı-immünelektroforez, immünkromatografi ve PCR bulunmaktadır (Carr-Smith ve ark., 1997; Oh ve ark., 2006; Pollock ve Carmichael, 1988).

İmmünkromatografi testi köpeklerin dışkılarında CPV-2'nin hızlı şekilde saptanması için kullanılabilir (Franco-Martinez ve ark., 2018; Ogbu ve ark., 2021). İmmünkromatografik hızlı test kitlerinin duyarlılığı %95.4, spesifikliğı %71.4 ve doğruluk oranı %93.4 saptanmış olup, bu testler CPV tanısında güvenilir bir alternatif olarak kabul edilmiştir (Shima ve ark., 2021).

## **2.6. Tedavi**

Köpek parvovirüsüne bağlı enterit gelişen hastalarda tedavi uygulanmadığında hayatta kalma oranı %9,1, tedavi uygulandığında ise hayatta kalma oranı %64 veya daha fazla belirlenmiştir (Otto ve ark., 1997).

Köpeklerde parvovirüs enfeksiyonunun tedavisi büyük ölçüde destekleyici ve semptomlara yöneliktir. Tedavinin temel bileşenleri sıvı tedavisi, antibiyotik, kusma kesici ilaç kullanılması ve besleme desteğidir (Mylonakis ve ark., 2016).

Parvovirüslü yavru köpeklerde genellikle şiddetli dehidrasyon ve hipovolemik şok oluşmaktadır. İdeal olarak ven içi olmak üzere hızlı, yeterli miktarda sıvı tedavisi bu nedenle esastır (Carr-Smith, 1997; Lamm ve Rezabek, 2008; Tello ve Perez-Freytes, 2017). CPV enteritinde yavru köpeklerde kusma ya da ishale bağlı olarak metabolik asidoz ya da alkaloz geliştiğı belirlenmiştir (Heald ve ark., 1986). Tercih edilen ilk sıvı, izotonik dengeli bir elektrolit solüsyonudur (örneğin Laktatlı Ringer solüsyonu). İlk sıvı

tedavi hızı, hastanın durumuna bağlı olacaktır. Hastanın ihtiyacına göre sıvılara potasyum klorür ilave edilmelidir. Uygulanacak potasyum klorür miktarı hesaplanmalı ve normal kalp fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden, uygulama hızının 0.5 mEq/kg/saat'i geçmemesi gerekir (Brown ve Otto, 2008). Sıvı tedavisinin son aşamasında dengeli elektrolit solüsyonuna eklenen %2.5 ila %5'lik dekstroze solüsyonu oluşabilecek hipoglisemiye önlemek için gerekli olmaktadır (Carr-Smith, 1997; Prittie, 2004).

Parvovirüs enfeksiyonu sırasında şiddetli anemi gelişirse tam kan nakli (20 ml/kg, 4 saat içinde) ya da paketlenmiş kırmızı kan hücreleri kullanılabilir (Mylonakis ve ark., 2016).

CPV'li hastalarda kusmayı azaltmada antiemetik kullanımı önemlidir (Mazzaferro, 2020). Metoklopramid (0.5 mg/kg, her 8 saatte bir kez, ven içi), ondansetron (0.5 mg/kg, her 8 saatte bir kez, ven içi) ve maropitant (1 mg/kg, her 24 saatte bir kez, deri altı) kullanımını karşılaştıran randomize, prospektif bir çalışma, tüm antiemetiklerin kusmayı azaltmada eşit derecede başarılı olduğunu göstermiştir (Yalcin ve Keser, 2017).

CPV enteriti olan hastalar, intestinal villöz kolları ve koruyucu immün fonksiyon eksikliğinden kaynaklanan bakteriyel translokasyon bakımından yüksek risk altındadır. CPV enteritisli sepsis hastalarında çeşitli bakteriler (*E. coli*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp.) izole edilmiştir (Silva ve ark., 2017; Sykes, 2014). CPV'den etkilenen tüm hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir (Goddard ve ark., 2010). Özellikle, vücut sıcaklığı artmış, kanlı ishal, Gram negatif bakteri geçişinden kaynaklanan sekonder bakteriyemiden dolayı sepsis şoku ya da SIRS olan köpeklerde antibiyotik kullanılması gereklidir. Sefoksitin (15-30 mg/kg, 6-8 saatte 1 kez, ven içi) ya da ampicilin (10-20 mg/kg, 8 saatte 1 kez, ven içi) ile aminoglikozit (amikasin 20 mg/kg, 24 saatte 1 kez, ven içi ya da deri altı) birlikte kullanılabilir (Kilborn, 2020). Antibiyotik tedavisinde başka bir seçenek ampicilin ve sefoksitin tek ilaç olarak

ya da enrofloksasinle (5-10 mg/kg, 24 saatte 1 kez, ven içi) kombine şekilde Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob etkenlere karşı kullanılabilir (Mylonakis ve ark., 2016). Aminoglikozit antibiyotikler hidrasyonu iyi düzeyde sağlanmış hasta köpeklerde kullanılabilir (Mylonakis ve ark., 2016).

CPV enteriti olan köpekler için olası bir antiviral tedavi olarak interferonların rolü araştırılmıştır. Rekombinant kedi interferon omeganın (2.5 milyon ünite/kg/gün, 3 gün süreyle, ven içi) ateş, kusma, ishal ve ölüm oranını azalttığı ve iştahı iyileştirdiği gösterilmiştir (de Mari, 2003).

Oseltamivir, bir nöraminidaz inhibitörü ilaç olup, köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunun tedavisinde dikkat çekti. Oseltamivirin (2 mg/kg, 5 gün süreyle, ağızdan) parvovirüsle enfekte köpeklerde kullanılması sonucunda hematolojik parametrelerde iyileşme sağlanmıştır ancak yaşam süresi ve hastanede kalma süresi üzerine belirgin bir iyileşme sağlamamıştır (Savigny ve Macintire, 2010).

Probiyotik bakterilerin köpeklerin parvovirüs enfeksiyonlarında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Arslan ve ark., 2012).

### **2.6.1. *S. Boulardii***

*Saccharomycetaceae* familyasının bir üyesi olan *S. boulardii*, Gram pozitif boyama özelliği gösteren karbonhidratları baskılama ve fermentasyon yeteneğine sahip bir mayadır (Czerucka ve Rampal, 2002).

Maya hücreleri amino asit, peptit, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimleri içerir. Maya hücrelerinin duvarı  $\beta$ -glukan, glikoprotein, mannan oligosakkarit ve daha az düzeyde kitin içerir (Patterson ve ark., 2023; Shurson, 2018).

*S. boulardii* ısı ve asit stresine dirençlidir (Fietto ve ark., 2004). *S. boulardii*, mide-safra enzimlerine maruziyet sırasında farklı asidik ve sıcaklık koşullarında stabil

kalabilmiştir (Edwards-Ingram ve ark., 2007). *S. boulardii*, antibiyotiklere karşı dirençlidir (Czerucka ve Rampal, 2002; Neut ve ark., 2017).

Dengeli bir bağırsak mikrobiyomu, konakçının sağlığı için hayati öneme sahiptir ve mayaların çeşitli türlerde mide-bağırsak sisteminin bakteri popülasyonunda değişimlere neden olduğu kanıtlanmıştır (Elghandour ve ark., 2020). Patojenik olmayan maya *S. boulardii*, son 30 yılda bakterilerin neden olduğu ishal ile seyreden hastalıkların profilaksisi ve tedavisi için reçete edilmiştir (Kelesidis ve Pothoulakis, 2012). Probiyotik olarak *S. boulardii* tedavilerinin sağlık açısından potansiyel faydalarının giderek arttığı belirlenmiştir (Gareau ve ark., 2010; Szajewska ve ark., 2006). *S. boulardii*, probiyotik olarak yaygın olarak kullanılan ve sıklıkla bir besin takviyesi olarak temin edilen canlı bir mayadır (McFarland, 2010).

Ticari olarak birçok farklı *Saccharomyces* ürünü bulunmaktadır ve *S. boulardii* genellikle liyofilize veya ısıyla kurutulmuş preparatların kapsüllerinde mevcuttur (McFarland, 2010). *S. boulardii*'nin birçok konakçıya ve patojenik mikroorganizmalara yönelik çeşitli etki mekanizmaları tanımlanmıştır ve bunlar arasında bağırsak mikrobiyal homeostazının düzenlenmesi, patojenlerin mukozayı kolonize etme ve enfekte etme yeteneğini engelleme, lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerinin iyileştirilmesi, sindirim sistemi bariyer fonksiyonunun stabilizasyonu, emilimi ve beslenmeyi destekleyen enzimatik aktivitenin uyarılması yer almaktadır (Czerucka ve ark., 2007; Kelesidis ve Pothoulakis, 2012).

*S. boulardii*'nin anti-enflamatuar etkisinde rol oynayan çeşitli moleküller olduğu varsayılmıştır. Maya süpernatantında *Saccharomyces* anti inflammatuar faktör olarak adlandırılan küçük (<1 kDa) ısıya dayanıklı ve suda çözünür bir antiinflammatuar molekül tanımlanmıştır (Sougioultzis ve ark., 2006). *S. boulardii*'nin lenfositlerin göç davranışını değiştirdiği gösterilmiştir (Dalmaso ve ark., 2006).

*S. boulardii*'nin köpeklerde kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada kronik enteropatili köpeklerde mevcut çalışmanın sonuçları *S. boulardii*'nin standart tedaviye kıyasla klinik belirtilerin kontrolünü iyileştirmede etkili olduğunu ve kısa süreli yan etkilere neden olmadığını göstermiştir (D'Angelo ve ark., 2018). Köpeklerde linkomisin kaynaklı ishallerde *S. boulardii* kullanımının ishali engellediği belirlenmiştir (Aktas ve ark., 2007).

## **2.7. Korunma**

Çevresel yüzeylerde seyreltik %0.75 sodyum hipoklorit çözeltisi, veteriner hastaneleri ve barınaklar gibi kalabalık alanlarda CPV'nin yayılmasını önemli ölçüde azaltmada etkilidir (Cavalli, 2018). Giysiler, aletler ve termometreler, stetoskoplar, masalar, kafesler gibi malzemelerin CPV'yi etkisiz hale getirmede etkili olan bir deterjan ve virüsidal solüsyonlarla düzenli olarak dikkatli şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (Goddard ve ark., 2010).

Aşılanmış köpeklerden doğan ve onların kolostrumunu emen yavrular, anne kaynaklı pasif bağışıklığa sahiptir (Mila ve ark., 2014). Anne kaynaklı antikör seviyeleri 8 ila 12 haftalıkken düşmeye başladığından, yeni doğanlar daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (Lamm ve Rezabek, 2008; Pollock ve Carmichael, 1988). Mevcut aşılama kılavuzları, 6 haftalıkken başlayan ve 16 haftalık olana kadar her 3-4 haftada bir tekrarlanan yüksek titreli, düşük pasajlı, modifiye canlı aşı kullanılarak aşılama yapılmasını önermektedir (Day ve ark., 2016; Goddard ve ark., 2010). Tekrar aşılamanın 6 aylık yaşta ya da 1 yaşında iken uygulanması ve sonraki aşılama tekrarlarının 3 yılda 1 kez olması önerilmektedir (Day ve ark., 2016). Maruz kalma riski önemli ölçüde yüksek olan barınak ortamındaki köpeklere 4 haftalıktan 20 haftalık yaşa kadar 2 hafta ara ile aşılama önerilebilmektedir (Day ve ark., 2016; De Cramer ve ark., 2011).

## **2.8. Prognoz**

Hastalığın başlangıcı sırasındaki lenfopeni ve hipoalbüminemi tedavi süresinin uzamasıyla ilişkilendirilmiştir (Kalli ve ark., 2010). Köpek koronavirüsü ve gastrointestinal sistemde parazitlerin varlığıyla eş zamanlı seyreden enfeksiyonlarda hastalarda morbidite ve mortalitede artışlar gösterilmiştir (Venn ve ark., 2017).



### 3. MATERYAL VE METOT

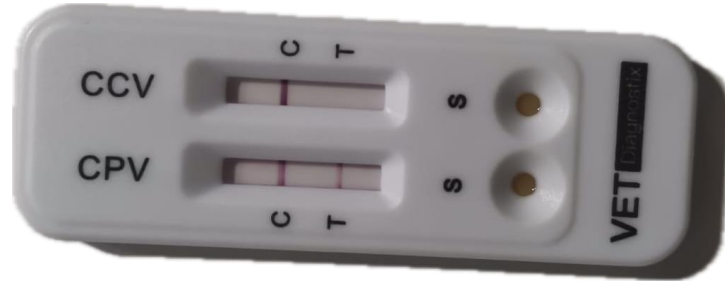
#### 3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada parvovirüsle enfekte hayvan materyali Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine, Myvet Veteriner Kliniği'ne getirilen ve Erzurum Büyükşehir Belediyesi'nin Hayvan Bakımevi ve Rehabilitasyon Merkezinde bulunan köpeklerden sağlandı. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31.05.2022 tarih ve 2022/6 sayı ile onaylandı. Ayrıca bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından TDK-2022-11073 proje koduyla finanse edildi.

#### 3.2. Gaita Örneklerinin Toplanması

3-5 aylık aşısız köpek yavrularında kusma, ishal bulguları olanlardan gaita örnekleri toplandı.

Gaita örneklerinde parvovirus, coronavirus antijeni immüno-kromatografik olarak hızlı test kitiyle (VET Diagnostix CPV Ag + CCV Ag) belirlendi (Şekil 3.1). Dışkıının mikroskopik muayeneleri de gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. CPV pozitifliğinin ticari hızlı tanı kitiyle gösterilmesi

#### 3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada 3 grup oluşturuldu ve her grupta 10 köpek bulunduruldu. Parvovirüsle enfekte köpeklerin yaş, cinsiyet, ırk bilgileri kaydedildi. Parvovirüsle

enfekte olup, aynı zamanda corona virüsle enfekte, probiyotik ve steroid gibi ilaç tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Kontrol:** Kontrol grubu, sağlıklı hiçbir hastalık klinik bulgusu göstermeyen klinik muayene bulguları normal olan 3-5 aylık yavru köpekler.

**Grup 1:** Parvovirüsle enfekte 3-5 aylık yavru köpekler ve standart tedavi uygulanan grup.

**Grup 2:** Parvovirüsle enfekte 3-5 aylık yavru köpekler ve standart tedavi + *S. boulardii* uygulanan grup.

### **3.4. Köpeklerin Fiziksel Muayeneleri**

Parvovirüs ile enfekte 3-5 aylık yaşta 20 köpek ve 3-5 aylık yaşta 10 sağlıklı görünümde köpek çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan parvovirüsle enfekte köpeklerin klinik skorları günlük kaydedildi. Ayrıca vücut sıcaklığı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, canlı ağırlık gibi fiziksel muayene bulguları kaydedildi.

Bir köpeğin SIRS tanısı alabilmesi için şu dört kriterden en az ikisinin karşılanması gerekir: Vücut ısısının 37,8 °C'nin altında veya 39,4 °C'nin üzerinde olması, kalp hızının 140 atım/dakikadan yüksek olması, solunum hızının 30 nefes/dakikadan fazla veya PCO<sub>2</sub> değerinin 32 mmHg'nin altında olması (venöz veya arteriyel), beyaz kan hücresi sayısının 6000'in altında veya 16.000'in üzerinde olması ya da bant nötrofillerin %3'ten fazla olması gerekmektedir (Alves ve ark., 2020)

Köpeklerin klinik skora kategorileri Tablo 3.1' de gösterilmiştir (Mohr ve ark., 2003; Sullivan ve ark., 2018).

**Tablo 3.1.** Köpeklerin klinik skrolama kategorileri

| Skorlama Kategorileri | 0       | 1                             | 2                            | 3                                       |
|-----------------------|---------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| Genel durum           | Normal  | Hafif ile orta düzeyde durgun | Şiddetli durgun              | Kollabe ya da ölmek üzere               |
| İştah                 | Normal  | Az miktarda yeme var          | İştah yok                    | Uygulanamaz                             |
| Kusma                 | Yok     | Hafif (12 saatte 1 kez)       | Orta düzeyde (12 saatte 2-5) | Şiddetli (12 saatte 6 ya da daha fazla) |
| Dışkı                 | Biçimli | Yumuşak                       | Sulu ishal, kanlı değil      | Sulu ishal, kanlı                       |

### 3.5. Çalışma Gruplarının Tedavisi

Başlangıçta diyareye sebep olan parazitleri elimine etmek için antiparaziter tablet (Caniverm®, Bioveta) 700 mg/10 kg dozunda oral yolla verildi.

Tedavide hasta hayvanlara ven içi sıvı tedavisi uygulandı. Bu amaçla sefalik venden dehidrasyonun düzeltilmesi için dengeli elektrolitli solüsyonlar olarak laktatlı Ringer solüsyonu ve devam eden kayıplar için %0.9 NaCl solüsyonu uygulandı. Sağaltıma destek olarak vitaminler (B1, B6, B12, Nikotinamid, Dekspantenol), elektrolitler (kalsiyum, magnezyum, klor) ve amino asitleri (arjinin, sistein, dekstroze) içeren solüsyon (Duphalyte, Zoetis) 25-50 ml/5 kg dozunda ven içi uygulandı. Kan glikoz (80 mg/dL'den düşük) ve potasyum yoğunluklarına göre (3.4 mmol/L) göre sıvı tedavisine dekstroze ve potasyum eklenmesi planlandı (Şekil 3.2).

Kusma halinde kusma kesici olarak maropitant (Cerenia®, Zoetis) 1 mg/kg dozunda subkutan (SC) uygulandı (Armenise ve ark., 2019).

Sepsis riskini azaltmak için ampisilin/sulbaktam (Sulcid® 0.5 g / 0.25 g IM/IV, Yavuz İlaç Ecza Deposu) 30 mg/kg dozunda günde 2 kez 12 saat ara ile (Armenise ve ark., 2019) ve metronidazol (Polgyl, %0,5 IV Perfüzyon Çözelti, Polifarma) 15 mg/kg 12 saat ara ile ven içi (Acciacca ve ark., 2020) uygulandı.

Parvovirüs ile enfekte köpek yavrularından Grup 1'deki 10 köpeğe standart tedavi, Grup 2'deki köpek yavrularına standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* (Reflor,

BIOCODEX, Fransa)  $1 \times 10^9$  birim koloni (cfu)/kg dozunda 12 saat ara ile günde 2 kez oral yolla 5 gün boyunca uygulandı (D'Angelo ve ark., 2018).

Hasta hayvanlar haşlanmış tavuk eti ve pirinç lapası ile beslendi. Köpeklerin klinik muayene ve hemogram sonuçlarına göre gerekli görüldüğü takdirde tedaviye çalışma sonrasında da devam edildi.

### **Kullanılan İlaçlar**

- Caniverm®, Bioveta.
- Duphalyte, Zoetis.
- Cerenia®, Zoetis.
- Sulcid® 0.5 g / 0.25 g IM/IV, Yavuz İlaç Ecza Deposu.
- Polgyl, %0,5 IV Perfüzyon Çözelti, Polifarma.
- Reflor, BIOCDEX, Fransa.



**Şekil 3.2.** Parvovirüsle enfekte köpeklerin tedavisi

### **3.6. Çalışma Gruplarında Probiyotik Etkinliğinin Kanıtlanmasına Yönelik Testler**

Çalışma gruplarında hastalardan elde edilen örnekler üzerinde probiyotik etkinliğin kanıtlanmasına yönelik kan sayımı, serum biyokimyasal belirteçler, serum NF- $\kappa$ B ve serum IL-8 analizlerinin yapılması planlandı. Ayrıca hastaların fiziksel muayeneleri ile probiyotik süşun etkinliği açığa çıkarılmaya çalışıldı. İlgili analizlerin yapılmasına yönelik metotlar aşağıda sunuldu.

#### **3.6.1. Kan Örneklerinin Toplanması**

Hastalardan tedavi öncesi (0. gün) ve 5 günlük tedavi tamamlandıktan sonraki gün (5. gün) ve sağlıklı kontrol grubundan 0. ve 5. günlerde kan örnekleri toplanarak kan sayımı, serum biyokimya (üre, kreatinin, albümin, ALT, potasyum), NF- $\kappa$ B ve IL-8 analizleri gerçekleştirildi. Köpeklerden venöz kan örneklerini toplama işlemi steril

şartlarda gerçekleştirildi. Etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan kan örnekleri hemen analiz edildi. Vakumlu antikoagülan içermeyen serum tüplerine alınan kanlar serumları elde edildikten sonra -80  C’de analize kadar saklandı.

### **3.6.2. Kan Sayımı**

Kontrol grubu köpeklerden ve parvovirüs ile enfekte köpeklerden EDTA’lı tüplere alınan kan örneklerinde tam kan sayımları tedavi öncesi 0. gün ve 5 günlük tedavi tamamlandıktan sonraki gün (5. gün) (WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), monosit ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), eritrosit sayıları ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), hemoglobın (g/dL) ve hematokrit düzeyleri (%) Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı laboratuvarında bulunan Abacus Junior Vet5 (Diatron GmbH, Avusturya) cihazı ilgili kit ve sarf malzemesi kullanılarak gerçekleştirildi.

### **3.6.3. Serum Biyokimya Analizleri**

Sağlıklı kontrol grubundan ve tedavi gruplarından vakumlu antikoagülan içermeyen serum tüplerine alınan kanlar oda ısısında 15 dakika süreyle pıhtılaşana kadar bekletildi ve daha sonra 3000 rpm 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Serumlar ependorf tüplere alındı, analize kadar -80  C dondurucuda saklandı. Serum biyokimya analizleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya laboratuvarında bulunan otoanalizör cihazı (Beckman Coulter® AU5800, Inc., ABD) ticari kitleri kullanılarak analiz edildi. Tedavi ncesi 0. gün ve 5 günlük tedavi tamamlandıktan sonraki gün (5. gün) serum albümin (g/dL), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), ALT (IU/L), potasyum (mmol/L) düzeyleri belirlendi. Glikoz lm, sabah gıda alımı olmadan glikometre cihazı ile günlük hasta başında yapıldı.

### **3.6.4. Serum NF- B ve IL-8 Analizleri**

Serum NF- B (ng/mL) ve IL-8 (ng/L) analizi için parvovirüsle enfekte köpeklerden ve sağlıklı kontrol grubundan steril koşullarda vakumlu antikoagülan

içermeyen serum tüplerine kan alındı. Kan örnekleri oda ısısında 15 dakika bekletildi ve daha sonra 3000 rpm'de 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüjle elde edilen serum örnekleri -80°C derin dondurucuda ELISA analizi yapılana kadar saklandı. ELISA kitinde belirtilen prosedüre göre testler gerçekleştirildi.

### **3.7. İstatistik Analiz**

İstatistik analiz SPSS v20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların normallik dağılımları belirlendi. Kan sayımı, serum biyokimya, NF-κB ve IL-8 verileri için, gruplar arası karşılaştırmada, grupların normal dağılması halinde zamana göre tek yönlü ANOVA, normal dağılmaması halinde ise zamana göre Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA testleri uygulandı. Bu veriler için grup içi normal dağılım halinde bağımlı gruplar t testi, grup içi normal dağılmama halinde ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Klinik bulgu skorlarının analizlerinde ise gruplar normal dağılmadığı için gruplar arası karşılaştırmada zamana göre Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA, grup içi karşılaştırmada Friedman testi uygulandı. Friedman testinde önemlilik belirlenmesinden sonra hangi zamanlarda önemlilik geliştiği Wilcoxon işaretli sıralar testiyle belirlendi. İstatistik analizde verilerin karşılaştırılmasında  $P < 0.05$  değeri önemli olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. SIRS Bulguları

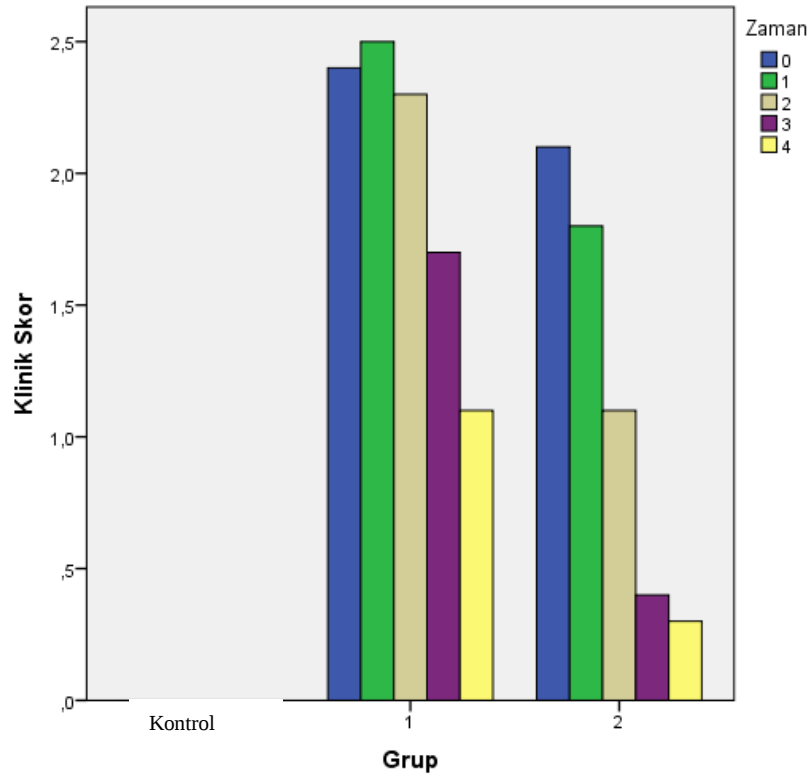
Bu çalışmada Alves ve ark. (2020) belirledikleri SIRS kriterlerine göre Grup 1 ve Grup 2'deki bütün köpekler SIRS tablosuna sahiplerdi.

### 4.2. Klinik Skor

Tablo 4.1'de klinik skor verileri ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri sırasıyla grup 1'de 0. günde  $2.40\pm0.16$  ve 2.00 (2.00-3.00), 1. günde  $2.50\pm0.16$  ve 2.50 (2.00-3.00), 2. günde  $2.30\pm0.15$  ve 2.00 (2.00-3.00), 3. günde  $1.70\pm0.21$  ve 2.00 (1.00-3.00), 4. günde  $1.10\pm0.10$  ve 1.00 (1.00-2.00); grup 2'de 0. günde  $2.10\pm0.23$  ve 2.00 (1.00-3.00), 1. günde  $1.80\pm0.20$  ve 2.00 (1.00-3.00), 2. günde  $1.10\pm0.23$  ve 1.00 (0.00-2.00), 3. günde  $0.40\pm0.16$  ve 0.00 (0.00-1.00), 4. günde  $0.30\pm0.15$  ve 0.00 (0.00-1.00) belirlendi (Şekil 4.1).

Klinik skor gruplar arası karşılaştırmada 0. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ve grup 2'de önemli düzeyde yüksek ( $P = 0.000$ ), 1. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ( $P = 0.000$ ) ve grup 2'de ( $P = 0.001$ ) önemli düzeyde yüksek, 2. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ( $P = 0.000$ ) ve grup 2'de ( $P = 0.015$ ) önemli düzeyde yüksek, grup 1'e kıyasla grup 2'de ( $P = 0.017$ ) önemli düzeyde düşük, 3. ve 4. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1'de önemli düzeyde yüksek ( $P = 0.000$ ), grup 2 ile kontrol grubu arasında farklılık önemsiz düzeyde ( $P > 0.05$ ), ancak grup 1'e kıyasla grup 2'de önemli düzeyde azalma ( $P = 0.001$ ;  $P = 0.002$ ) belirlendi.

Klinik skor grup içi karşılaştırmada grup 1'de 0. zaman noktasına kıyasla 4. zaman noktasında önemli düzeyde düşük ( $P = 0.006$ ) belirlendi. Grup 2'de ise 0. zaman noktasına kıyasla 2, 3 ve 4. zaman noktasında önemli düzeyde düşük belirlendi.



**Şekil 4.1.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama klinik skor düzeyleri.

**Tablo 4.1.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında klinik skorlar ve istatistik karşılaştırmaları

| Parametreler | Zaman (Gün) | Grup 1                         | Grup 2                           |
|--------------|-------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Klinik Skor  | 0           | 2.40±0.16                      | 2.10±0.23                        |
|              |             | 2.00 (2.00-3.00) <sup>Aa</sup> | 2.00 (1.00-3.00) <sup>BCDb</sup> |
|              | 1           | 2.50±0.16                      | 1.80±0.20                        |
|              |             | 2.50 (2.00-3.00) <sup>c</sup>  | 2.00 (1.00-3.00) <sup>d</sup>    |
|              | 2           | 2.30±0.15                      | 1.10±0.23                        |
|              |             | 2.00 (2.00-3.00) <sup>e</sup>  | 1.00 (0.00-2.00) <sup>fg</sup>   |
|              | 3           | 1.70±0.21                      | 0.40±0.16                        |
|              |             | 2.00 (1.00-3.00) <sup>h</sup>  | 0.00 (0.00-1.00) <sup>i</sup>    |
|              | 4           | 1.10±0.10                      | 0.30±0.15                        |
|              |             | 1.00 (1.00-2.00) <sup>j</sup>  | 0.00 (0.00-1.00) <sup>k</sup>    |

**Not:** Tabloda gösterilen gruplara ait veriler normal dağılımı halinde ortalama±ortalamanın standart hatası ve normal dağılmaması halinde ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Tablodaki küçük harfler gruplar arası karşılaştırmayı göstermektedir. Büyük harfler ise grup içi karşılaştırmaları göstermektedir.

<sup>a</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>b</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>c</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>d</sup> P= 0.001: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>e</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>f</sup> P= 0.015: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>g</sup> P= 0.017: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>h</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>i</sup> P= 0.001: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>j</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>k</sup> P= 0.002: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>A</sup> P= 0.006: 0. zaman ve 4. zaman arasında farklılık önemli.

<sup>B</sup> P= 0.004: 0. zaman ve 2. zaman arasında farklılık önemli.

<sup>C</sup> P= 0.004: 0. zaman ve 3. zaman arasında farklılık önemli.

<sup>D</sup> P= 0.004: 0. zaman ve 4. zaman arasında farklılık önemli.

### 4.3. Kan Sayımı Parametreleri

Bu çalışmada gruplara ait kan sayımı parametreleri Tablo 4.2’de sunuldu.

**Tablo 4.2.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında kan sayımı parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları.

| Parametreler                   | Zaman (Gün) | Kontrol                  | Grup 1                  | Grup 2                           |
|--------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)      | 0           | 12.74±0.46 <sup>ab</sup> | 4.42±0.43               | 5.33±0.79                        |
|                                |             | 12.92 (10.05-14.50)      | 4.28 (2.37-7.22)        | 5.25 (1.04-9.41)                 |
|                                | 5           | 10.53±0.68               | 13.28±1.60 <sup>A</sup> | 21.91±2.03 <sup>Bcd</sup>        |
|                                |             | 10.18 (8.11-14.99)       | 13.12 (6.06-22.10)      | 24.21 (8.14-30.36)               |
| Nötrofil (10 <sup>3</sup> /μL) | 0           | 7.95±0.43 <sup>ef</sup>  | 2.96±0.44               | 2.64±0.51                        |
|                                |             | 7.82 (5.91-10.13)        | 2.52 (1.08-5.73)        | 2.43 (0.36-5.82)                 |
|                                | 5           | 6.40±0.67                | 8.44±1.26 <sup>C</sup>  | 14.36±1.67 <sup>D</sup>          |
|                                |             | 5.81 (4.23-10.45)        | 8.08 (3.96-14.91)       | 15.28 (4.25-23.04) <sup>gh</sup> |

**Tablo 4.2. (Devamı)**

| Parametreler                     | Zaman (Gün) | Kontrol                             | Grup 1                              | Grup 2                      |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0           | $3.38 \pm 0.11^{\text{Ei}}$         | $0.71 \pm 0.09$                     | $2.18 \pm 0.47^{\text{j}}$  |
|                                  |             | 3.38 (2.67-3.92)                    | 0.82 (0.20-1.10)                    | 2.24 (0.58-5.21)            |
|                                  | 5           | $2.73 \pm 0.14$                     | $3.74 \pm 0.58^{\text{F}}$          | $6.63 \pm 0.99^{\text{Gk}}$ |
|                                  |             | 2.69 (2.14-3.82)                    | 3.30 (1.07-6.60)                    | 7.12 (1.24-10.44)           |
| Monosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )   | 0           | $0.80 \pm 0.11$                     | $0.35 \pm 0.07$                     | $0.23 \pm 0.05$             |
|                                  |             | $0.75 (0.27-1.49)^{\text{lm}}$      | 0.25 (0.13-0.89)                    | 0.19 (0.04-0.62)            |
|                                  | 5           | $0.90 \pm 0.11$                     | $0.50 \pm 0.11$                     | $0.39 \pm 0.06$             |
|                                  |             | $1.00 (0.39-1.37)^{\text{no}}$      | 0.29 (0.22-1.33)                    | 0.31 (0.19-0.84)            |
| Bazofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )   | 0           | $0.33 \pm 0.03^{\text{H}}$          | $0.09 \pm 0.03$                     | $0.05 \pm 0.02$             |
|                                  |             | $0.35 (0.04-0.49)^{\text{pf}}$      | 0.05 (0.01-0.31)                    | 0.03 (0.00-0.23)            |
|                                  | 5           | $0.14 \pm 0.03$                     | $0.14 \pm 0.04$                     | $0.18 \pm 0.03^{\text{l}}$  |
|                                  |             | 0.13 (0.03-0.44)                    | 0.11 (0.02-0.47)                    | 0.22 (0.03-0.38)            |
| Eozinofil ( $10^3/\mu\text{L}$ ) | 0           | $0.27 \pm 0.04$                     | $0.29 \pm 0.10$                     | $0.20 \pm 0.08$             |
|                                  |             | 0.26 (0.11-0.51)                    | 0.12 (0.02-0.84)                    | 0.07 (0.02-0.90)            |
|                                  | 5           | $0.33 \pm 0.03$                     | $0.45 \pm 0.09$                     | $0.33 \pm 0.06^{\text{j}}$  |
|                                  |             | 0.33 (0.12-0.49)                    | 0.47 (0.04-0.92)                    | 0.29 (0.08-0.75)            |
| Eritrosit ( $10^6/\mu\text{L}$ ) | 0           | $7.63 \pm 0.25$                     | $6.76 \pm 0.62$                     | $5.94 \pm 0.40$             |
|                                  |             | $7.96 (6.21-8.45)^{\text{s}}$       | 6.73 (4.64-10.43)                   | 6.13 (3.45-7.34)            |
|                                  | 5           | $7.26 \pm 0.16^{\text{t}}$          | $6.48 \pm 0.44$                     | $5.95 \pm 0.27$             |
|                                  |             | 7.20 (6.64-8.07)                    | 6.25 (4.76-8.62)                    | 5.69 (4.89-7.53)            |
| Hemoglobin (g/dL)                | 0           | $14.59 \pm 0.53$                    | $13.79 \pm 0.84$                    | $12.62 \pm 0.89$            |
|                                  |             | 14.40 (12.70-18.00)                 | 13.10 (10.60-19.00)                 | 12.80 (6.80-16.50)          |
|                                  | 5           | $15.54 \pm 0.55$                    | $13.95 \pm 0.67$                    | $13.41 \pm 0.62$            |
|                                  |             | 15.95 (12.40-17.70)                 | 14.10 (10.60-16.70)                 | 13.35 (10.30-17.10)         |
| Hematokrit (%)                   | 0           | $40.46 \pm 0.85$                    | $46.38 \pm 3.48$                    | $39.96 \pm 3.62$            |
|                                  |             | 40.37 (36.72-44.53)                 | 43.78 (33.26-63.53)                 | 38.35 (21.89-55.32)         |
|                                  | 5           | $39.64 \pm 1.00$                    | $39.86 \pm 1.16$                    | $38.14 \pm 0.72$            |
|                                  |             | 39.63 (35.24-44.36)                 | 39.25 (34.63-46.71)                 | 36.84 (36.13-42.71)         |
| Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ ) | 0           | $388.00 \pm 33.02$                  | $531.40 \pm 36.85$                  | $367.10 \pm 43.79$          |
|                                  |             | 424.50 (212.00-492.00) <sup>a</sup> | 524.50 (348.00-738.00) <sup>v</sup> | 392.00 (122.00-573.00)      |
|                                  | 5           | $346.10 \pm 20.56$                  | $450.30 \pm 41.69$                  | $383.20 \pm 33.95$          |
|                                  |             | 350.00 (225.00-436.00)              | 456.00 (203.00-627.00)              | 394.00 (198.00-517.00)      |
| Ortalama Trombosit Hacmi (fl)    | 0           | $7.50 \pm 0.65$                     | $8.83 \pm 0.92$                     | $7.06 \pm 0.74$             |
|                                  |             | 8.00 (4.50-10.00)                   | 9.65 (4.30-13.50)                   | 6.80 (4.30-10.20)           |
|                                  | 5           | $7.43 \pm 0.64$                     | $8.91 \pm 0.72$                     | $7.74 \pm 0.87$             |
|                                  |             | 7.10 (4.90-10.40)                   | 9.35 (4.40-11.70)                   | 8.05 (4.20-11.20)           |

**Not:** Tabloda gösterilen gruplara ait veriler normal dağılımı halinde ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve normal dağılmaması halinde ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Tablodaki küçük harfler gruplar arası karşılaştırmayı göstermektedir. Büyük harfler ise grup içi karşılaştırmaları göstermektedir.

<sup>a</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>b</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>c</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>d</sup> P= 0.001: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>e</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>f</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>g</sup> P= 0.002: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>h</sup> P= 0.021: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>i</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>j</sup> P= 0.035: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>k</sup> P= 0.01: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>l</sup> P= 0.009: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>m</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>n</sup> P= 0.008: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>o</sup> P= 0.003: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>p</sup> P= 0.002: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>r</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>s</sup> P= 0.014: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>t</sup> P= 0.003: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>u</sup> P= 0.013: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>v</sup> P= 0.009: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>A</sup> P= 0.000: Grup 1’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>B</sup> P= 0.000: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>C</sup> P= 0.003: Grup 1’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>D</sup> P= 0.000: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>E</sup> P= 0.017: Kontrol grubunda 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>F</sup> P= 0.001: Grup 1’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>G</sup> P= 0.001: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>H</sup> P= 0.008: Kontrol’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>I</sup> P= 0.019: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

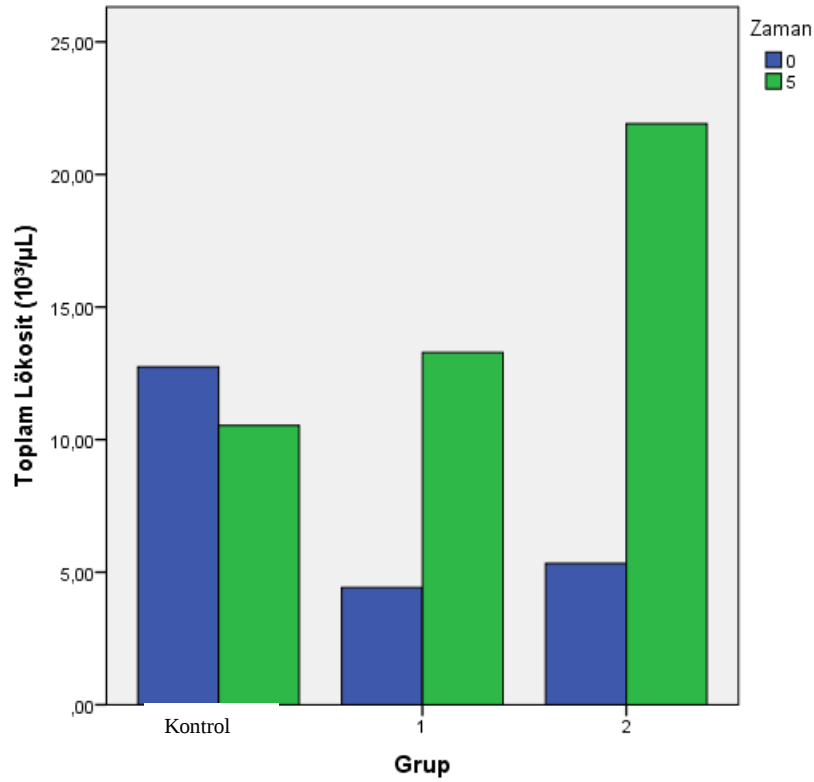
<sup>J</sup> P= 0.028: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

#### 4.3.1. WBC

Tablo 4.2.’de WBC ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $12.74\pm0.46$  ve  $12.92$  ( $10.05-14.50$ ), 5. günde  $10.53\pm0.68$  ve  $10, 18$  ( $8.11-14.99$ ), grup 1’de 0. günde  $4.42\pm0.43$  ve  $4.28$  ( $2.37-7.22$ ), 5. günde  $13.28\pm1.60$  ve  $13.12$  ( $6.06-22.10$ ), grup 2’de 0. günde  $5.33\pm0.79$  ve  $5.25$  ( $1.04-9.41$ ), 5. günde  $21.91\pm2.03$  ve  $24.21$  ( $8.14-30.36$ ) belirlendi (Şekil 4.2).

WBC sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de ( $P=0.000$ ;  $P=0.000$ ) önemli düzeyde azalma, 5. günde Kontrol ve grup 1’e kıyasla grup 2’de önemli düzeyde artma ( $P= 0.000$ ;  $P= 0.001$ ) belirlendi.

WBC sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında, 0. zaman noktasına kıyasla 5. zaman noktasında grup 1’de ( $P= 0.000$ ) ve grup 2’de ( $P= 0.000$ ) önemli artma belirlendi.



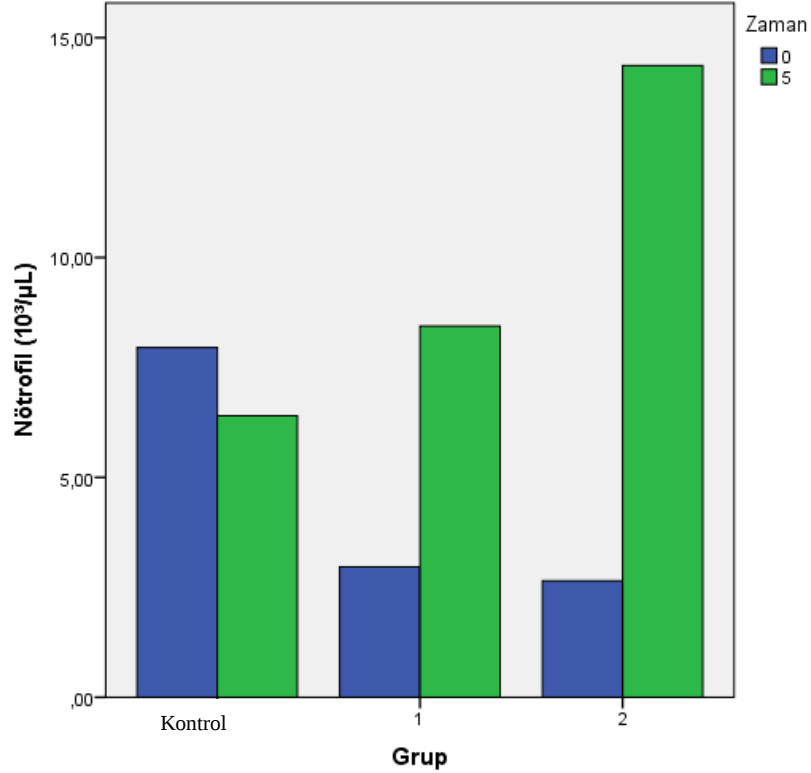
**Şekil 4.2.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama toplam lökosit sayıları

#### 4.3.2. Nötrofil

Tablo 4.2.'de nötrofil ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $7.95\pm0.43$  ve 7.82 (5.91-10.13), 5. günde  $6.40\pm0.67$  ve 5.81 (4.23-10.45), grup 1'de 0. günde  $2.96\pm0.44$  ve 2.52 (1.08-5.73), 5. günde  $8.44\pm1.26$  ve 8.08 (3.96-14.91), grup 2'de 0. günde  $2.64\pm0.51$  ve 2.43 (0.36-5.82), 5. günde  $14.36\pm1.67$  ve 15.28 (4.25-23.04) belirlendi (Şekil 4.3).

Nötrofil sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2'de önemli düzeyde azalma ( $P=0.000$ ;  $P=0.000$ ), 5. günde kontrol grubuna ve grup 1'e kıyasla sırasıyla grup 2'de önemli düzeyde artma ( $P=0.002$ ;  $P=0.021$ ) belirlendi.

Nötrofil sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında 0. zaman noktasına kıyasla 5. zaman noktasında grup 1’de (P= 0.003) ve grup 2’de (P= 0.000) önemli artma belirlendi.



**Şekil 4.3.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama nötrofil sayıları

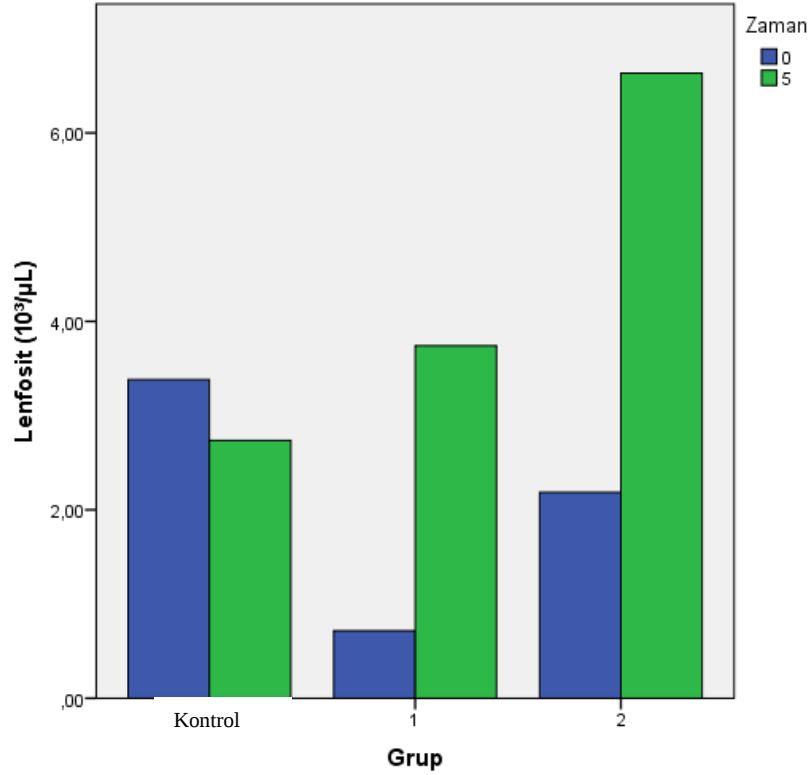
#### 4.3.3. Lenfosit

Tablo 4.2.’de lenfosit ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $3.38\pm0.11$  ve 3.38 (2.67-3.92), 5. günde  $2.73\pm0.14$  ve 2.69 (2.14-3.82), grup 1’de 0. günde  $0.71\pm0.09$  ve 0.82 (0.20-1.10), 5. günde  $3.74\pm0.58$  ve 3.30 (1.07-6.60), grup 2’de  $2.18\pm0.47$  ve 2.24 (0.58-5.21), 5. günde  $6.63\pm0.99$  ve 7.12 (1.24-10.44) belirlendi (Şekil 4.4).

Lenfosit sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1’de (P=0.000) önemli düzeyde azalma ve grup 1’e kıyasla

grup 2’de önemli düzeyde artma ( $P=0.035$ ), 5. günde kontrol grubuna kıyasla grup 2’de önemli düzeyde ( $P= 0.01$ ) artma belirlendi.

Lenfosit sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında, 0. güne kıyasla 5. günde kontrol grubunda önemli düzeyde azalma ( $P= 0.017$ ), grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde artma ( $P= 0.001$ ;  $P= 0.001$ ) belirlendi.



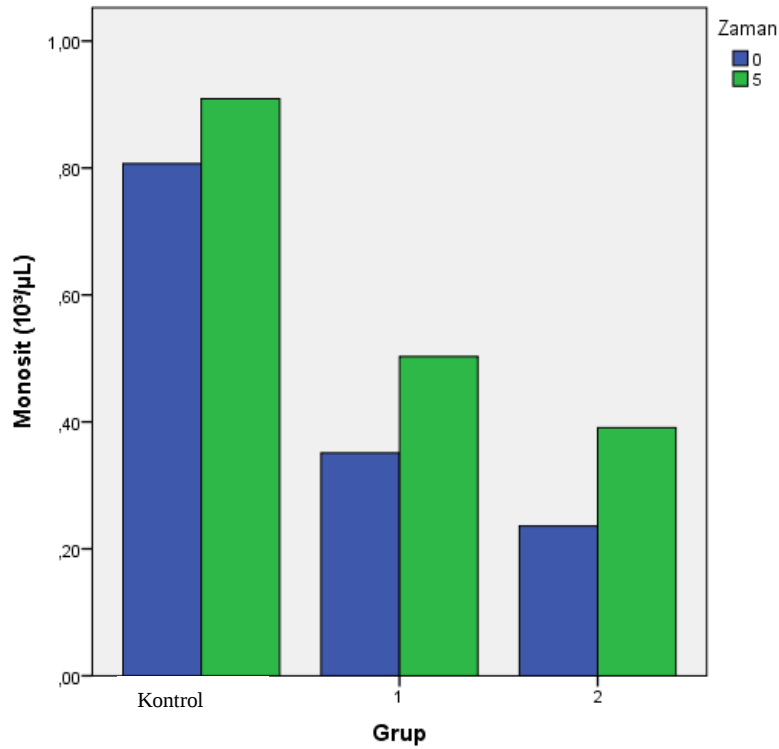
**Şekil 4.4.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama lenfosit sayıları

#### 4.3.4. Monosit

Tablo 4.2.’de monosit ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $0.80\pm0.11$  ve 0.75 (0.27-1.49), 5. günde  $0.90\pm0.11$  ve 1.00 (0.39-1.37), grup 1’de 0. günde  $0.35\pm0.07$  ve 0.25 (0.13-0.89), 5. günde  $0.50\pm0.11$  ve 0.29 (0.22-1.33), grup 2’de 0. günde  $0.23\pm0.05$  ve 0.19 (0.04-0.62), 5. günde  $0.39\pm0.06$  ve 0.31 (0.19-0.84) belirlendi (Şekil 4.5).

Monosit sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P=0.009$ ;  $P=0.000$ ), 5. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P= 0.008$ ;  $P=0.003$ ) belirlendi.

Monosit sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında önemli farklılık belirlenmedi ( $P>0.05$ ).



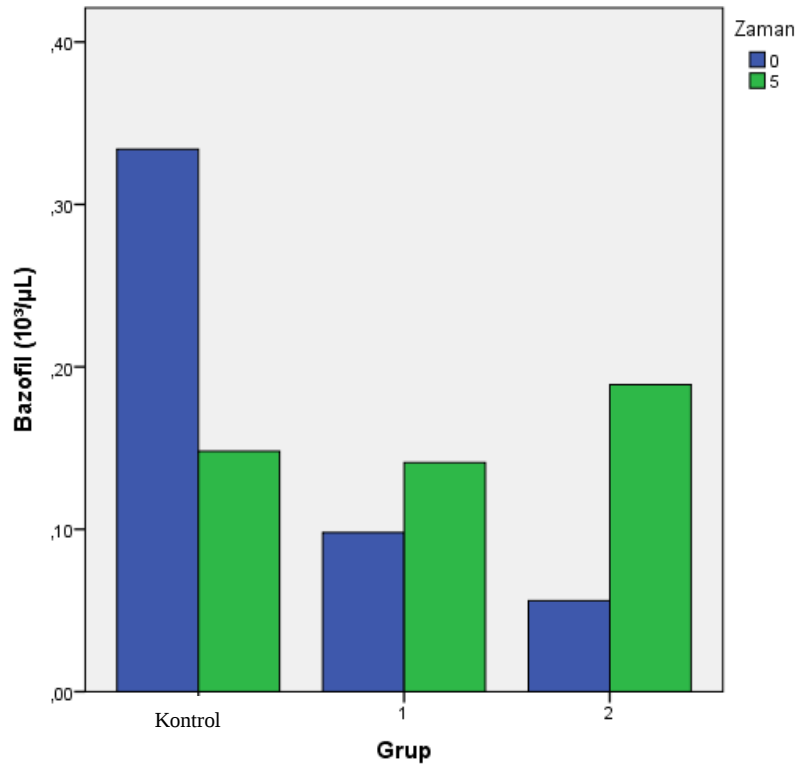
**Şekil 4.5.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama monosit sayıları

#### 4.3.5. Bazofil

Tablo 4.2.’de bazofil ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $0.33\pm0.03$  ve 0.35 (0.04-0.49), 5. günde  $0.14\pm0.03$  ve 0.13 (0.03-0.44), grup 1’de 0. günde  $0.09\pm0.03$  ve 0.05 (0.01-0.31), 5. günde  $0.14\pm0.04$  ve 0.11 (0.02-0.47), grup 2’de 0. günde  $0.05\pm0.02$  ve 0.03 (0.00-0.23), 5. günde  $0.18\pm0.03$  ve 0.22 (0.03-0.38) belirlendi (Şekil 4.6).

Bazofil sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P=0.002$ ;  $P=0.000$ ) belirlendi.

Bazofil sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında 0. güne kıyasla 5. günde kontrol grubunda önemli azalma ( $P= 0.008$ ) ve grup 2’de önemli artma ( $P= 0.019$ ) belirlendi.



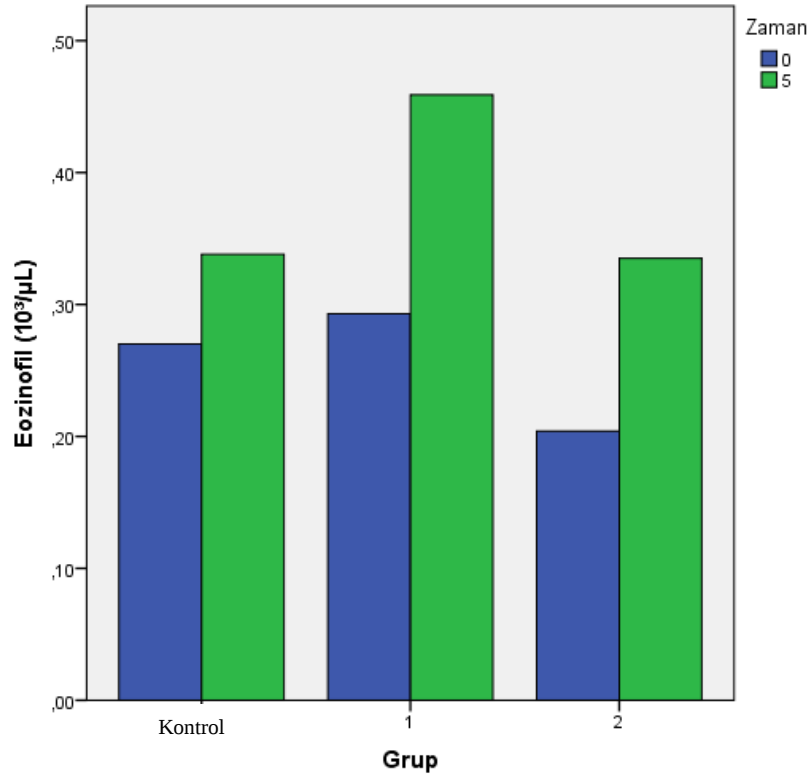
**Şekil 4.6.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama bazofil sayıları

#### 4.3.6. Eozinofil

Tablo 4.2.’de eozinofil ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^3/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $0.27\pm0.04$  ve 0.26 (0.11-0.51), 5. günde  $0.33\pm0.03$  ve 0.33 (0.12-0.49), grup 1’de 0. günde  $0.29\pm0.10$  ve 0.12 (0.02-0.84), 5. günde  $0.45\pm0.09$  ve 0.47 (0.04-0.92), grup 2’de 0. günde  $0.20\pm0.08$  ve 0.07 (0.02-0.90), 5. günde  $0.33\pm0.06$  ve 0.29 (0.08-0.75) belirlendi (Şekil 4.7).

Eozinofil sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında önemli düzeyde farklılık belirlenmedi ( $P>0.05$ ).

Eozinofil düzeylerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında 0. zamana kıyasla 5. zamanda grup 2’de ( $P= 0.028$ ) önemli düzeyde artma belirlendi.



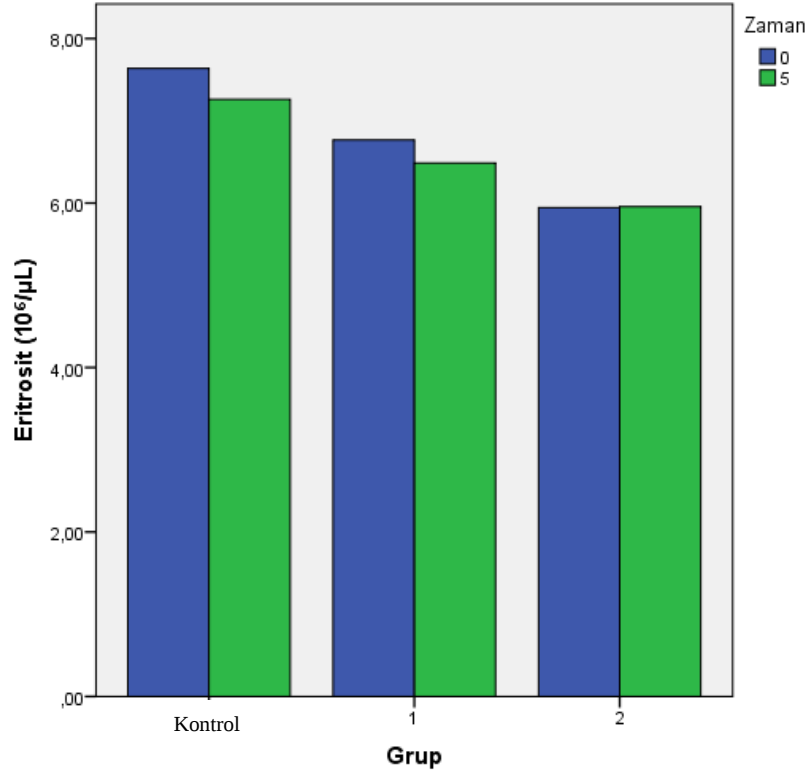
**Şekil 4.7.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama eozinofil sayıları

#### 4.3.7. Eritrosit

Tablo 4.2.’de eritrosit ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları ( $10^6/\mu\text{L}$ ) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $7.63\pm 0.25$  ve 7.96 (6.21-8.45), 5. günde  $7.26\pm 0.16$  ve 7.20 (6.64-8.07), grup 1’de 0. günde  $6.76\pm 0.62$  ve 6.73 (4.64-10.43), 5. günde  $6.48\pm 0.44$  ve 6.25 (4.76-8.62), grup 2’de 0. günde  $5.94\pm 0.40$  ve 6.13 (3.45-7.34), 5. günde  $5.95\pm 0.27$  ve 5.69 (4.89-7.53) belirlendi (Şekil 4.8).

Eritrosit sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P=0.014$ ), 5. günde kontrol grubuna kıyasla grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P= 0.003$ ) belirlendi.

Eritrosit sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında önemli farklılık belirlenmedi ( $P>0.05$ ).

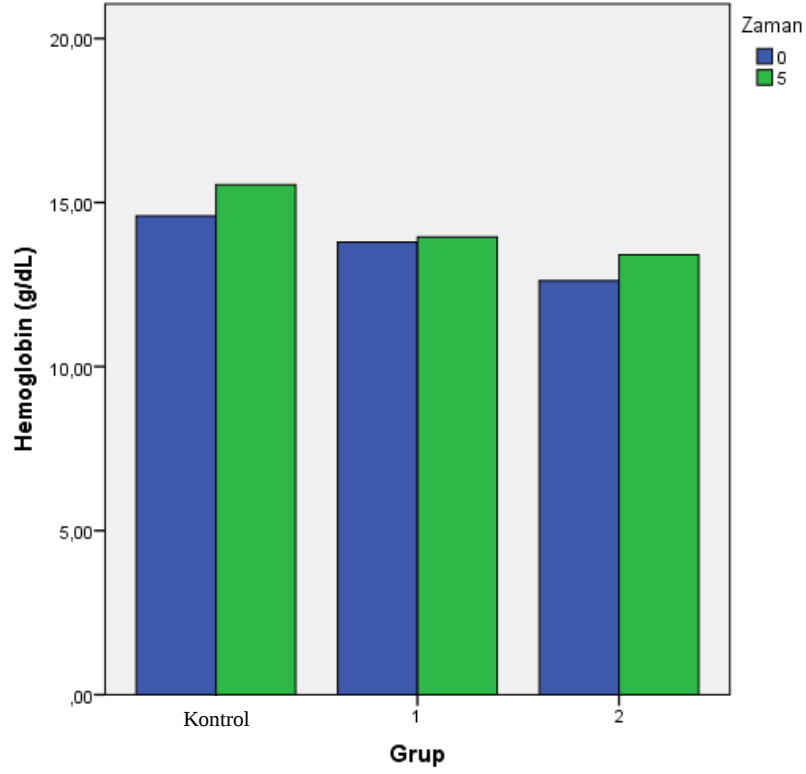


**Şekil 4.8.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama eritrosit sayıları

#### 4.3.8. Hemoglobin

Tablo 4.2.’de hemoglobin ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (g/dL) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $14.59\pm0.53$  ve  $14.40$  ( $12.70-18.00$ ), 5. günde  $15.54\pm0.55$  ve  $15.95$  ( $12.40-17.70$ ), grup 1’de 0. günde  $13.79\pm0.84$  ve  $13.10$  ( $10.60-19.00$ ), 5.  $13.95\pm0.67$  ve  $14.10$  ( $10.60-16.70$ ), grup 2’de 0. günde  $12.62\pm0.89$  ve  $12.80$  ( $6.80-16.50$ ), 5. günde  $13.41\pm0.62$  ve  $13.35$  ( $10.30-17,10$ ) belirlendi (Şekil 4.9).

Hemoglobin düzeylerinin zamana göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılmalarında önemli farklılıklar belirlenmedi ( $P>0.05$ ).

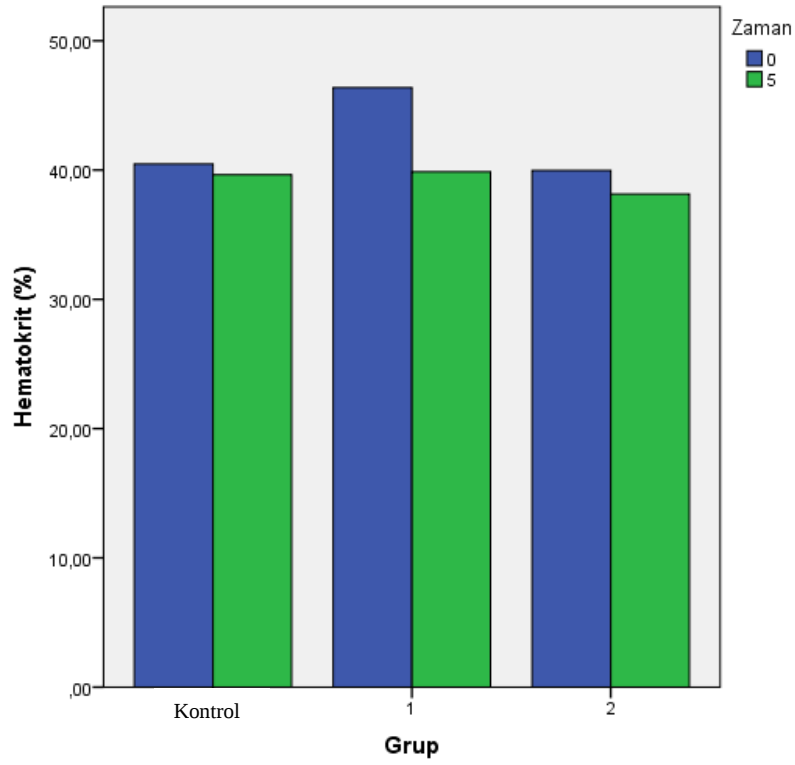


**Şekil 4.9.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama hemoglobin düzeyleri

#### 4.3.9. Hematokrit

Tablo 4.2.'de hematokrit ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (%) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $40.46\pm0.85$  ve 40.37 (36.72-44.53), 5. günde  $39.64\pm1.00$  ve 39.63 (35.24-44.36), grup 1'de 0. günde  $46.38\pm3.48$  ve 43.78 (33.26-63.53), 5. günde  $39.86\pm1.16$  ve 39.25 (34.63-46.71), grup 2'de 0. günde  $39.96\pm3.62$  ve 38.35 (21.89-55.32), 5. günde  $38.14\pm0.72$  ve 36.84 (36.13-42.71) belirlendi (Şekil 4.10).

Hematokrit düzeylerinin zamana göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılmalarında önemli farklılıklar belirlenmedi ( $P>0.05$ ).



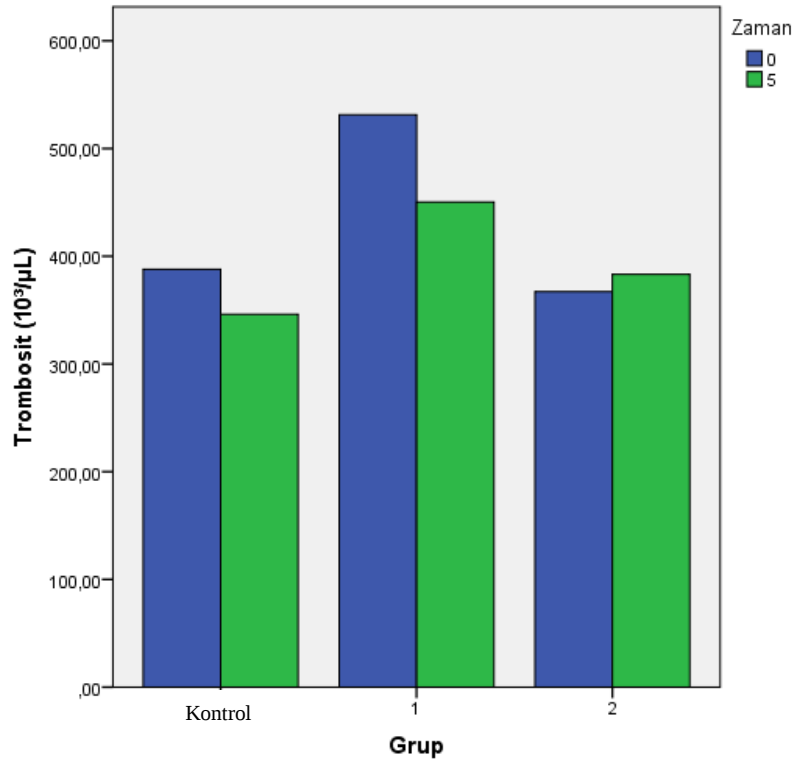
**Şekil 4.10.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama hematokrit düzeyleri

#### 4.3.10. Trombosit

Tablo 4.2.'de trombosit ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) sayıları sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $388.00 \pm 33.02$  ve 424.50 (212.00-492.00), 5. günde  $346.10 \pm 20.56$  ve 350.00 (225.00-436.00), grup 2'de 0. günde  $531.40 \pm 36.85$  ve 524.50 (348.00-738.00), 5. günde  $450.30 \pm 41.69$  ve 456.00 (203.00-627.00), grup 2'de 0. günde  $367.10 \pm 43.79$  ve 392.00 (122.00-573.00), 5. günde  $383.20 \pm 33.95$  ve 394.00 (198.00-517.00) belirlendi (Şekil 4.11).

Trombosit sayılarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubu ve grup 2'ye kıyasla sırasıyla grup 1'de önemli düzeyde artma ( $P=0.013$ ;  $P=0.009$ ) belirlendi.

Trombosit sayılarının zamana göre grup içi karşılaştırılmasında önemli farklılık belirlenmedi ( $P>0.05$ ).

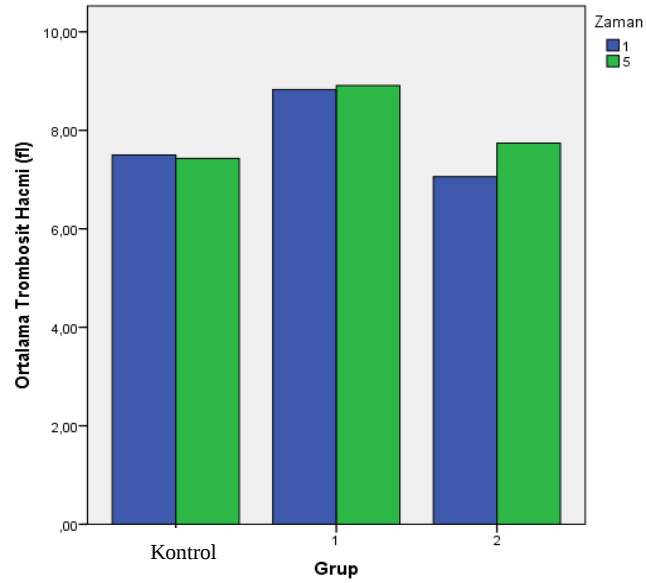


**Şekil 4.11.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama trombosit düzeyleri

#### 4.3.11. Ortalama Trombosit Hacmi

Tablo 4.2.'de ortalama trombosit hacmi ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (fl) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $7.50 \pm 0.65$  ve 8.00 (4.50-10.00), 5. günde  $7.43 \pm 0.64$  ve 7.10 (4.90-10.40), grup 1'de 0. günde  $8.83 \pm 0.92$  ve 9.65 (4.30-13.50), 5.  $8.91 \pm 0.72$  ve 9.35 (4.40-11.70), grup 2'de 0. günde  $7.06 \pm 0.74$  ve 6.80 (4.30-10.20), 5. günde  $7.74 \pm 0.87$  ve 8.05 (4.20-11.20) belirlendi (Şekil 4.12).

Ortalama trombosit hacminin zamana göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılmasında önemli farklılıklar belirlenmedi ( $P > 0.05$ ).



**Şekil 4.12.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama trombosit hacmi düzeyleri.

#### 4.4. Serum Biyokimya Parametreleri

Bu çalışmada gruplara ait serum biyokimya parametreleri Tablo 4.3’de sunuldu.

**Tablo 4.3.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında serum biyokimya parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları

| Parametreler      | Zaman (Gün) | Kontrol                        | Grup 1                            | Grup 2                   |
|-------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Üre (mg/dL)       | 0           | 34.42±1.39                     | 39.98±6.91                        | 36.14±4.89               |
|                   |             | 33.94 (29.89-43.04)            | 35.42 (14.35-75.96)               | 33.93 (19.91-73.21)      |
|                   | 5           | 31.27±2.42                     | 26.91±4.91                        | 34.13±3.80               |
|                   |             | 31.16 (16.20-41.50)            | 22.33 (9.71-64.25)                | 34.36 (20.66-63.22)      |
| Kreatinin (mg/dL) | 0           | 0.77±0.08                      | 0.40±0.07                         | 0.42±0.07                |
|                   |             | 0.84 (0.16-1.14) <sup>ab</sup> | 0.41 (0.11-0.90)                  | 0.32 (0.15-0.86)         |
|                   | 5           | 0.88±0.07 <sup>c</sup>         | 0.42±0.06                         | 0.80±0.02 <sup>Ad</sup>  |
|                   |             | 0.86 (0.61-1.34)               | 0.46 (0.04-0.69)                  | 0.80 (0.63-0.92)         |
| Albümin (g/dL)    | 0           | 3.59±0.07 <sup>ef</sup>        | 1.93±0.17                         | 1.79±0.14                |
|                   |             | 3.60 (3.28-3.99)               | 1.79 (1.39-2.93)                  | 1.69 (1.19-2.91)         |
|                   | 5           | 3.45±0.07 <sup>g</sup>         | 1.81±0.13                         | 3.38±0.11 <sup>Bh</sup>  |
|                   |             | 3.40 (3.09-3.87)               | 1.77 (1.05-2.71)                  | 3.39 (2.82-4.00)         |
| ALT (U/L)         | 0           | 43.44±7.95                     | 90.90±5.49 <sup>i</sup>           | 95.82±6.21 <sup>Cj</sup> |
|                   |             | 31.95 (15.98-93.21)            | 97.03 (63.89-115.37)              | 95.55 (53.64-121.58)     |
|                   | 5           | 34.96±4.26                     | 85.08±3.32                        | 48.03±3.86               |
|                   |             | 30.44 (20.84-63.70)            | 85.98 (68.45-98.65) <sup>kl</sup> | 47.87 (30.63-65.80)      |
| Potasyum (mmol/L) | 0           | 5.07±0.73                      | 4.90±0.21                         | 4.79±0.08                |
|                   |             | 5.09 (4.61-5.48)               | 4.78 (3.97-5.75)                  | 4.81 (4.40-5.40)         |
|                   | 5           | 5.0±0.14                       | 4.73±0.15                         | 4.49±0.20                |
|                   |             | 5.07 (4.34-6.01)               | 4.75 (4.09-5.72)                  | 4.55 (3.47-5.61)         |

**Not:** Tabloda gösterilen gruplara ait veriler normal dağılımı halinde ortalama±ortalamanın standart hatası ve normal dağılmaması halinde ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Tablodaki küçük harfler gruplar arası karşılaştırmayı göstermektedir. Büyük harfler ise grup içi karşılaştırmaları göstermektedir. 0. gün: Tedavi öncesi; 5. gün: Tedavi sonrası göstermektedir.

<sup>a</sup>P=0.013: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>b</sup>P=0.02: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>c</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>d</sup>P= 0.000: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>e</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>f</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>g</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>h</sup>P= 0.000: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>i</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>j</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>k</sup>P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>l</sup>P= 0.003: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>A</sup>P= 0.003: Grup 2’de 0. ve 5. zaman arasında farklılık önemli.

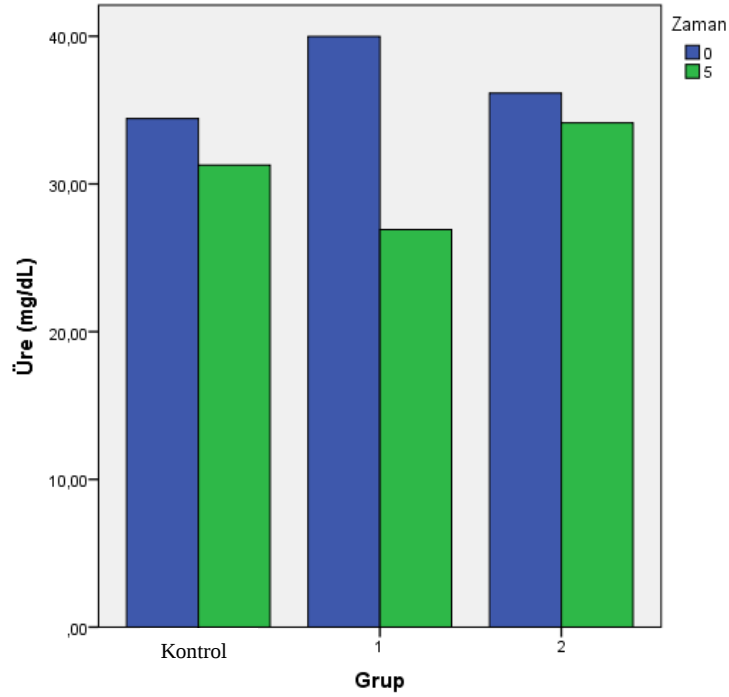
<sup>B</sup>P= 0.000: Grup 2’de 0. ve 5. zaman arasında farklılık önemli.

<sup>C</sup>P= 0.000: Grup 2’de 0. ve 5. zaman arasında farklılık önemli.

#### 4.4.1. Üre

Tablo 4.3.'de serum üre ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) yoğunlukları (mg/dL) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde 34.42 $\pm$ 1.39 ve 33.94 (29.89-43.04), 5.günde 31.27 $\pm$ 2.42 ve 31.16 (16.20-41.50); grup 1'de 0. günde 39.98 $\pm$ 6.91 ve 35.42 (14.35-75.96), 5.günde 26.91 $\pm$ 4.91 ve 22.33 (9.71-64.25); grup 2'de 0. günde 36.14 $\pm$ 4.89 ve 33.93 (19.91-73.21), 5.günde 34.13 $\pm$ 3.80 ve 34.36 (20.66-63.22) belirlendi (Şekil 4.13).

Zamana göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda serum üre düzeylerinde önemli farklılıklar saptanmadı ( $P>0.05$ ).



**Şekil 4.13.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama serum üre yoğunlukları

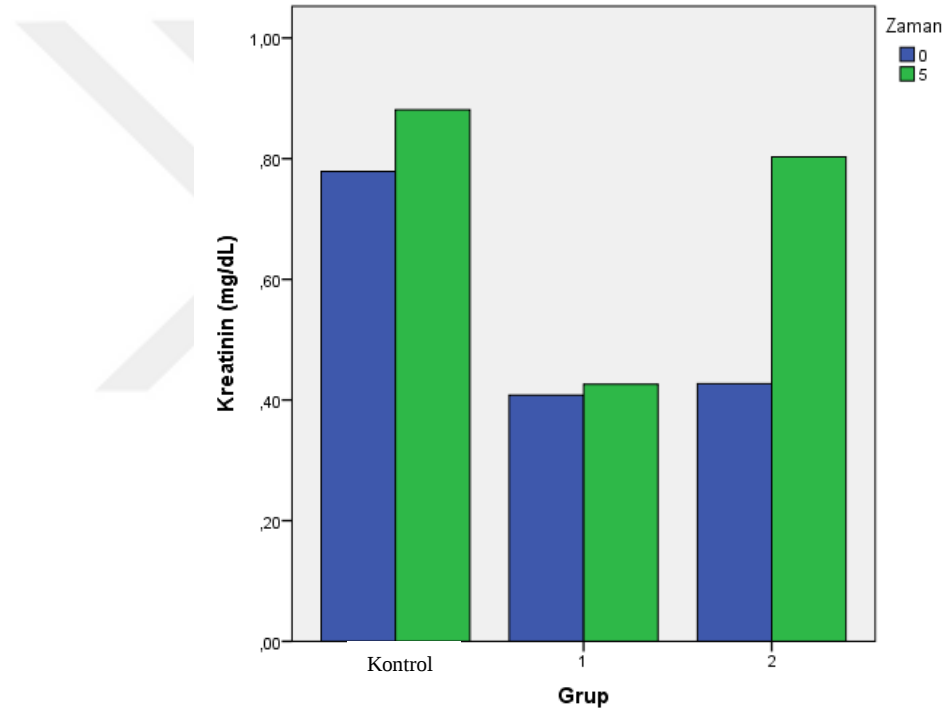
#### 4.4.2. Kreatinin

Tablo 4.3'de serum kreatinin ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) yoğunlukları (mg/dL) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde 0.77 $\pm$ 0.08 ve 0.84 (0.16-1.14). 5. günde 0.88 $\pm$ 0.07 ve 0.86 (0.61-1.34); grup 1'de 0. günde 0.40 $\pm$ 0.07 ve 0.41 (0.11-0.90), 5. günde 0.42 $\pm$ 0.06 ve 0.46 (0.04-0.69); grup 2'de

0. günde  $0.42 \pm 0.07$  ve  $0.32$  ( $0.15-0.86$ ), 5. günde  $0.80 \pm 0.02$  ve  $0.80$  ( $0.63-0.92$ ) belirlendi (Şekil 4.14).

Serum kreatinin yoğunluklarının zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında, 0. günde grup 1 ve grup 2'ye kıyasla sırasıyla kontrol grubunda önemli düzeyde yüksek ( $P=0.013$ ;  $P=0.02$ ), 5. günde grup 1'e kıyasla kontrol grubunda önemli düzeyde yüksek ( $P=0.000$ ) ve grup 1'e kıyasla grup 2'de önemli düzeyde artma ( $P= 0.000$ ) belirlendi.

Serum kreatinin düzeylerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında 5. günde grup 2'de önemli artış ( $P=0.003$ ) belirlendi.



**Şekil 4.14.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama serum kreatinin yoğunlukları

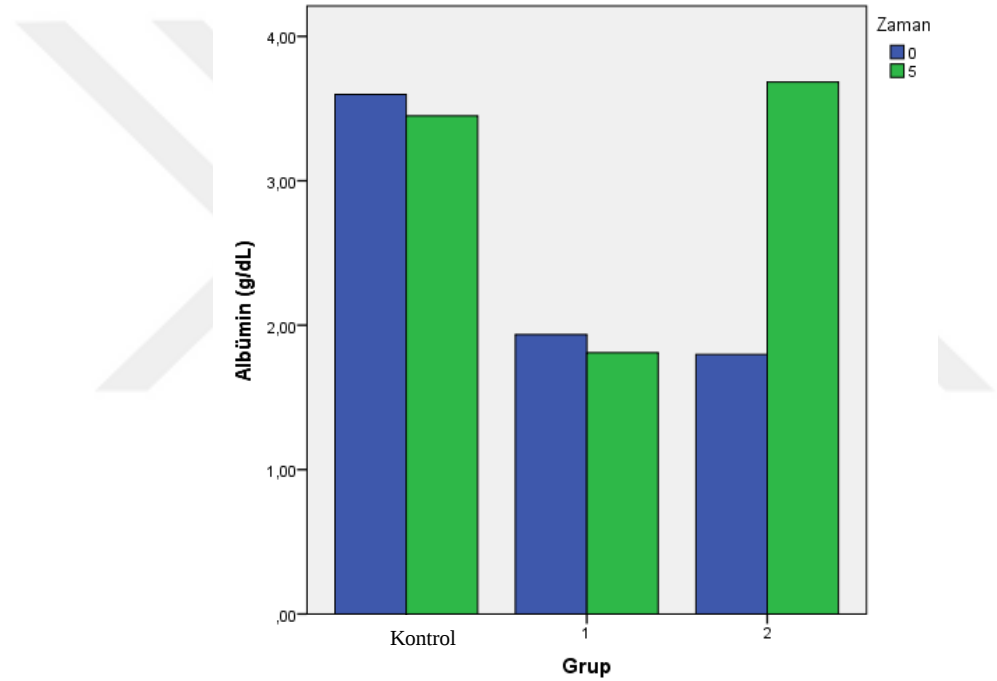
#### 4.4.3. Albümin

Tablo 4.3'de serum albümin ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) yoğunlukları (g/dL) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $3.59 \pm 0.07$  ve  $3.60$  ( $3.28-3.99$ ), 5. günde  $3.45 \pm 0.07$  ve  $3.40$  ( $3.09-3.87$ ); grup 1'de 0. günde  $1.93 \pm 0.17$  ve  $1.79$  ( $1.39-2.93$ ), 5. günde  $1.81 \pm 0.13$  ve  $1.77$  ( $1.05-2.71$ ); grup 2'de

0. günde  $1.79 \pm 0.14$  ve  $1.69$  ( $1.19-2.91$ ), 5. günde  $3.68 \pm 0.08$  ve  $3.69$  ( $3.29-4.05$ ) belirlendi (Şekil 4.15).

Serum albümin yoğunluklarının zamana göre karşılaştırılmasında, 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde azalma ( $P= 0.000$ ;  $P= 0.000$ ), 5. günde ise kontrol grubuna kıyasla grup 1’de önemli azalma ( $P= 0.000$ ), grup 1’e kıyasla grup 2’de önemli artma ( $P= 0.000$ ) belirlendi.

Serum albümin düzeylerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında grup 2’de 5. günde önemli artma ( $P= 0.000$ ) belirlendi.



**Şekil 4.15.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama serum albümin yoğunlukları

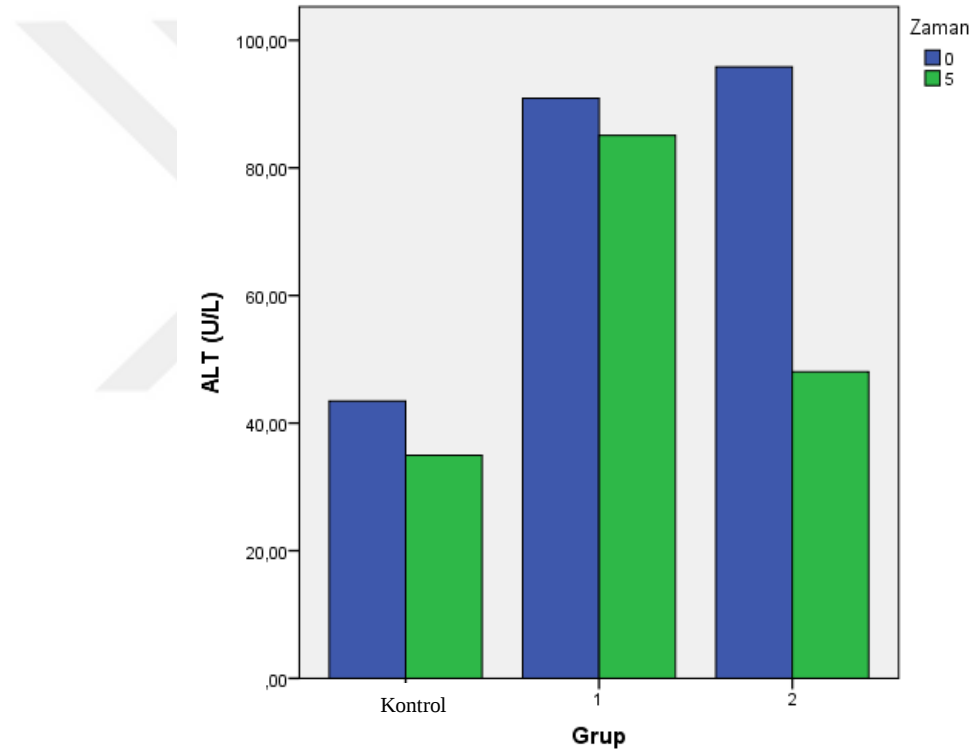
#### 4.4.4. ALT

Tablo 4.3’de serum ALT ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) aktiviteleri (U/L) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $43.44 \pm 7.95$  ve  $31.95$  ( $15.98-93.21$ ), 5. günde  $34.96 \pm 4.26$  ve  $30.44$  ( $20.84-63.70$ ); grup 1’de 0. günde  $90.90 \pm 5.49$  ve  $97.03$  ( $63.89-115.37$ ), 5. günde  $85.08 \pm 3.32$  ve  $85.98$  ( $68.45-98.65$ ); grup

2’de 0. günde  $95.82 \pm 6.21$  ve  $95.55$  (53.64-121.58), 5. günde  $48.03 \pm 3.86$  ve  $47.87$  (30.63-65.80) belirlendi (Şekil 4.16).

Serum ALT aktivitelerinin zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında 0. günde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde yüksek ( $P= 0.000$ ;  $P= 0.000$ ), 5. günde kontrol grubu ve grup 2’ye kıyasla sırasıyla grup 1’de önemli düzeyde yüksek ( $P= 0.000$ ;  $P= 0.003$ ) belirlendi.

Serum ALT aktivitelerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında grup 2’de 5. günde önemli düzeyde azalma ( $P= 0.000$ ) belirlendi.



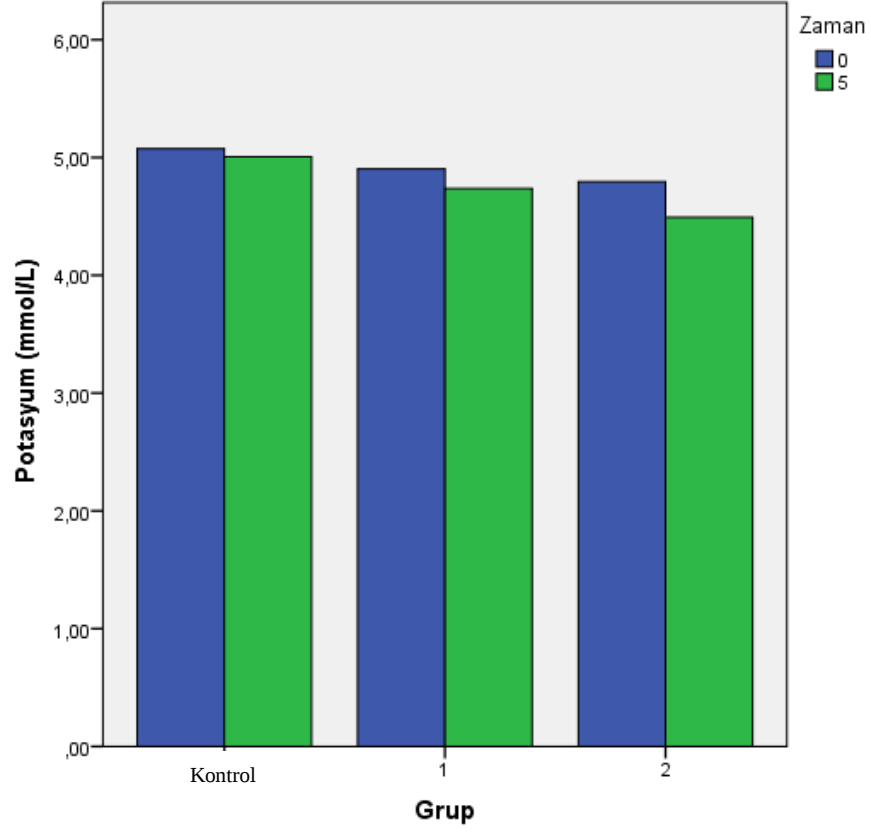
**Şekil 4.16.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama serum ALT yoğunlukları

#### 4.4.5. Potasyum

Tablo 4.3’de serum potasyum ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (mmol/L) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde  $5.07 \pm 0.73$  ve  $5.09$  (4.61-5.48), 5. günde  $5.0 \pm 0.14$  ve  $5.07$  (4.34-6.01), grup 1’de 0. günde  $4.90 \pm 0.21$  ve  $4.78$  (3.97-5.75), 5. günde  $4.73 \pm 0.15$  ve  $4.75$  (4.09-5.72), grup 2’de 0. günde

4.79±0.08 ve 4.81 (4.40-5.40), 5. günde 4.49±0.20 ve 4.55 (3.47-5.61) belirlendi (Şekil 4.17).

Zamana göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda serum potasyum düzeylerinde önemli farklılıklar saptanmadı ( $P>0.05$ ).



**Şekil 4.17.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama serum potasyum ( $K^+$ ) yoğunlukları

#### 4.5. Serum Proinflamatuvar Belirteçleri

Bu çalışmada gruplara ait serum proinflamatuvar belirteçler Tablo 4.4’de sunuldu.

**Tablo 4.4.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında IL-8 ve NF-κB parametreleri ve istatistik karşılaştırmaları.

| Parametreler  | Zaman (Gün) | Kontrol          | Grup 1                            | Grup 2                            |
|---------------|-------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| IL-8 (ng/L)   | 0           | 1.45±0.10        | 17.84±1.24 <sup>A</sup>           | 55.13±41.47                       |
|               |             | 1.47 (1.01-1.82) | 16.54 (13.20-25.57) <sup>a</sup>  | 14.11 (4.02-428.11) <sup>Bb</sup> |
|               | 5           | 1.53±0.10        | 15.34±1.00                        | 4.52±1.20                         |
|               |             | 1.58 (1.04-1.97) | 14.72 (11.42-21.33) <sup>cd</sup> | 2.62 (1.54-13.53)                 |
| NF-κB (ng/mL) | 0           | 0.34±0.09        | 2.23±0.97                         | 4.69±1.99                         |
|               |             | 0.24 (0.00-0.90) | 1.35 (0.94-10.98) <sup>e</sup>    | 1.83 (1.36-14.73) <sup>Cf</sup>   |
|               | 5           | 0.55±0.08        | 2.02±0.70                         | 0.58±0.14                         |
|               |             | 0.57 (0.10-0.87) | 1.27 (1.11-8.37) <sup>gh</sup>    | 0.67 (0.03-1.25)                  |

**Not:** Tabloda gösterilen gruplara ait veriler normal dağılımı halinde ortalama±ortalamanın standart hatası ve normal dağılmaması halinde ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Tablodaki küçük harfler gruplar arası karşılaştırmayı göstermektedir. Büyük harfler ise grup içi karşılaştırmaları göstermektedir.

<sup>a</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>b</sup> P= 0.001: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>c</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>d</sup> P= 0.007: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>e</sup> P= 0.003: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>f</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>g</sup> P= 0.000: Kontrol ve Grup 1 arasında farklılık önemli.

<sup>h</sup> P= 0.001: Grup 1 ve Grup 2 arasında farklılık önemli.

<sup>A</sup> P= 0.001: Grup 1’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

<sup>B</sup> P= 0.005: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

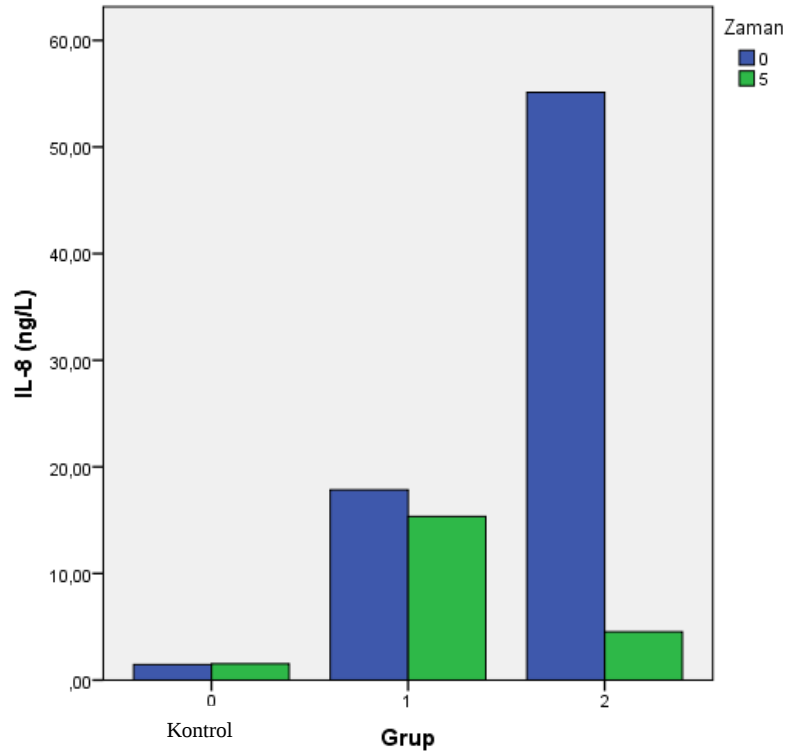
<sup>C</sup> P= 0.018: Grup 2’de 0. ve 5. gün arasında farklılık önemli.

#### 4.5.1. IL-8

Tablo 4.4’de serum IL-8 ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (ng/L) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde 1.45 $\pm$ 0.10 ve 1.47 (1.01-1.82), 5. günde 1.53 $\pm$ 0.10 ve 1.58 (1.04-1.97), grup 1’de 0. günde 17.84 $\pm$ 1.24 ve 16.54 (13.20-25.57), 5. günde 15.34 $\pm$ 1.00 ve 14.72 (11.42-21.33), grup 2’de 0. günde 55.13 $\pm$ 41.47 ve 14.11 (4.02-428.11), 5. günde 4.52 $\pm$ 1.20 ve 2.62 (1.54-13.53) belirlendi (Şekil 4.18).

Serum IL-8 düzeylerinin zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde artma (P=0.000; P=0.001), 5. günde kontrol grubuna ve grup 2’ye kıyasla grup 1’de önemli düzeyde artma (P= 0.000; P= 0.007) belirlendi.

Serum IL-8 düzeylerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında 0. güne kıyasla 5.günde grup 1’de (P= 0.001) ve grup 2’de (P= 0.005) önemli azalma belirlendi.



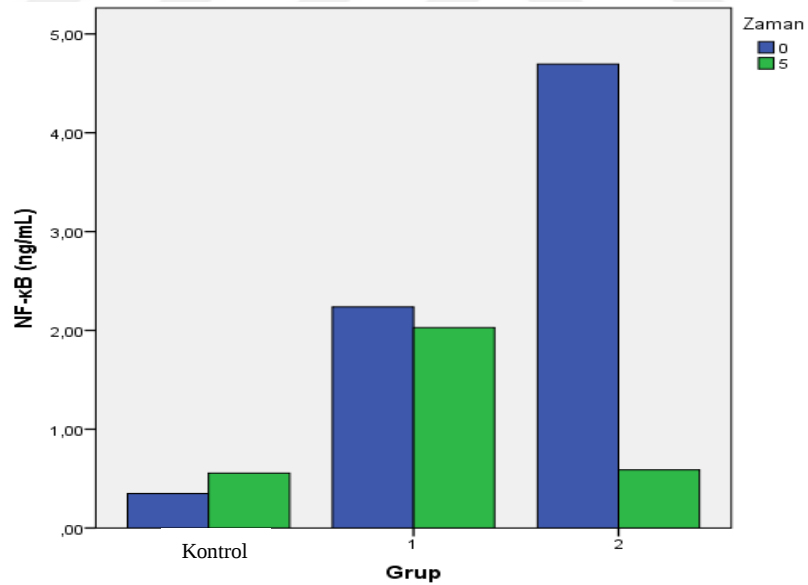
**Şekil 4.18.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama IL-8 düzeyleri

#### 4.5.2. NF-κB

Tablo 4.4’de serum NF-κB ortalama±ortalamanın standart hatası ve ortanca (minimum-maksimum) düzeyleri (ng/mL) sırasıyla kontrol grubunda 0. günde 0.34±0.09 ve 0.24 (0.00-0.90), 5. günde 0.55±0.08 ve 0.57 (0.10-0.87), grup 1’de 0. günde 2.23±0.97 ve 1.35 (0.94-10.98), 5. günde 2.02±0.70 ve 1.27 (1.11-8.37), grup 2’de 4.69±1.99 ve 1.83 (1.36-14.73), 5. günde 0.58±0.14 ve 0.67 (0.03-1.25) belirlendi (Şekil 4.19).

Serum NF-κB düzeylerinin zamana göre gruplar arası karşılaştırılmasında 0. günde kontrol grubuna kıyasla sırasıyla grup 1 ve grup 2’de önemli düzeyde artma ( $P=0.003$ ;  $P=0.000$ ), 5. günde kontrol grubuna ve grup 2’ye kıyasla sırasıyla grup 1’de önemli düzeyde artma ( $P=0.000$ ;  $P=0.001$ ) belirlendi.

Serum NF-κB düzeylerinin zamana göre grup içi karşılaştırılmasında grup 2’de 0. güne kıyasla 5. günde ( $P=0.018$ ) önemli düzeyde azalma belirlendi.



**Şekil 4.19.** Kontrol grubu ve tedavi uygulanan parvovirüsle enfekte köpek gruplarında zamana göre ortalama NF-κB (ng/mL) düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Köpek parvovirüsüyle enfekte olan köpeklerde erken aşamada vücut sıcaklığında artış ve enfeksiyonun ilerlemesi kusma ve ishale neden olur. Dışkının kıvamı değişir, sarı renklidir veya kan içerebilir (Tuteja ve ark., 2022). Klinik bulgular genellikle enfeksiyonun 3-5. günlerinde ortaya çıkar ve 5-7 gün sürer (Nandi ve Kumar, 2010). Bu çalışmada parvovirüs ile enfekte köpeklerde klinik bulgulardan dehidrasyon, kusma, ishal ve iştahsızlık görüldü. Tedavi süresi 5 gün olarak belirlendi. Tam iyileşme bulgusu görülmeyen grup 1'deki köpeklerin 2'sine 7 gün, 1'ine 9 gün süreyle iyileşme olana kadar tedavi uygulandı. Grup 2'deki köpekler tedavi protokülüne iyi düzeyde yanıt verdiler ve 5 günden fazla ilaç uygulamaya ihtiyaç duyulmadı.

Virüs bağırsak mukozasına hasar verdiği ve kript nekrozuna neden olduğu için fırsatçı patojenler bağırsak yolu ile kan dolaşımına karışmaktadır ve sepsisemi oluşturmaktadır. Bazı hasta köpeklerin akciğerlerinden ve karaciğerlerinden *E. coli* tespit edilmiştir. Akciğer enfeksiyonu genellikle solunum sistemi hastalıklarına neden olmaktadır (Geetha, 2015). Ayrıca parvovirüs enfeksiyonu köpeğin bağışıklık yanıtını baskılar, bu durum bakterilerin sistemik yayılmasına imkân verir ve tehlikeli etkiler gelişir (Savigny ve Macintire, 2010). Alves ve ark. (2020) SIRS durumunda dört kriterden en az ikisinin karşılanması gerektiğini bildirmiş olup, bu kriterler: Vücut ısısının 37,8 °C'nin altında veya 39,4 °C'nin üzerinde olması, kalp hızının 140 atım/dakikadan yüksek olması, solunum hızının 30 nefes/dakikadan fazla veya PCO<sub>2</sub> değerinin 32 mmHg'nin altında olması (venöz veya arteriyel), beyaz kan hücresi sayısının 6000'in altında veya 16.000'in üzerinde olması ya da bant nötrofillerin %3'ten fazla olmasıdır. Çalışma gruplarındaki grup 1 ve grup 2'deki bütün köpeklerin 0. günlerinde SIRS tablosu mevcuttu. Bu çalışmada CPV ile enfekte köpeklerde akciğer enfeksiyonu bulguları görülmedi ancak bağırsak kaynaklı dolaşıma karışma potansiyeli olan bakteriyel

etkenlere yönelik ampisilin-sulbaktam (30 mg/kg, günde 2 kez, ven içi) ve metronidazol (15 mg/kg, günde 2 kez, ven içi) 5 gün boyunca uygulandı.

CPV-2 her yaştan, cinsiyetten ve ırktan köpeği enfekte edebilir. Yavru köpekler çoğunlukla sütten kesilme ile altı aylık yaşta enfeksiyona en fazla duyarlı oldukları yaşlardır (Tuteja ve ark., 2022). Dolayısıyla bu çalışmada 3-5 aylık yaştaki yavru köpekler çalışma gruplarına alındı.

Bazı çalışmalarda köpek parvovirüs enfeksiyonunun tedavisi sırasında hasta köpeklerde ölüm geliştiği belirlenmiştir. Chethan ve ark. (2023) standart tedavi ve standart tedaviye ek koenzim Q10 uygulanan gruplarda 2 köpek, standart tedaviye ek N-asetil sistein uygulanan grupta 1 köpeğin öldüğünü bildirmiştir. Parvovirüsle enfekte köpeklere rekombinat köpek granülosit koloni stimüle eden faktör uygulamasının lökosit sayılarında artış oluşturmaya rağmen 4 hasta köpek hastaneden çıkarıldıktan sonraki günlerde öldüğü ve rekombinat köpek granülosit koloni stimüle eden faktör uygulamasıyla muhtemel güvenlik sorunları olduğu açıklanmıştır (Duffy ve ark., 2010).

Köpek parvovirüs enfeksiyonunun tedavisine ilgili olarak standart tedaviye ek olarak immün modülatör, antioksidan- N-asetil sistein, koenzim Q10, resveretrol, askorbik asit, oseltamivir, famsiklovir, fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi tedaviler kullanılmıştır (Acciacca ve ark., 2020; Armenise ve ark., 2019; Chethan ve ark., 2023; Pereira ve ark., 2018; Proksch ve ark., 2014; Savigny ve Macintire, 2010; Ulas ve ark., 2024), ancak *S. boulardii* maya kullanılmasına rastlanılmamıştır. N-asetil sistein ve resveratrolün köpek parvovirüsüyle enfekte köpeklerde toplam lökosit sayısı ve nötrofil sayısında önemli düzeyde iyileşmeyi 7. günde sağladığı, ancak antioksidanların standart tedaviye kıyasla klinik skor, yaşama oranı üzerine ilave yarar sağlamadığı belirlenmiştir (Chethan ve ark., 2023). Köpek parvovirüsü ile doğal enfekte köpeklere rekombinat köpek granülosit koloni stimüle eden faktörün 5 µg/kg dozda 3-5 gün süreyle kullanılması

toplam lökosit, lenfosit ve monosit sayılarında önemli artış ve nötrofil sayısında önemli olmayan artış sağladığı gösterilmiştir (Armenise ve ark., 2019). Acciacca ve ark. (2020) köpek parvovirüsüyle enfekte köpeklerde hiperimmün plazma (10 ml/kg, tek doz, ven içi) ve plasebo uygulamasının zamana göre nötrofeninin iyileşmesi, klinik skor şiddeti, hastaneden çıkış süresinde farklılık oluşturmadığını belirlemiştir. Parvovirüsle enfekte köpeklere standart tedaviye ek olarak N-asetil sistein kullanılması 5. günde toplam lökosit sayısını önemli düzeyde iyileştirdiği ve kontrol grubuna kıyasla nötrofil sayısının düşüklüğünün 5. günde de devam ettiği, ayrıca standart tedavi ve standart tedaviye ek olarak N-asetil sistein uygulamalarının eritrosit sayısı ve hemoglobin yoğunluğunu tedavinin 3 ve 5. günlerinde iyileştirdiği gösterilmiştir (Gaykwad ve ark., 2018). Bu çalışmada kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 2'deki köpeklerde eritrosit sayısında önemli azalma, grup 1'deki köpeklerde ise önemli farklılık belirlenmedi. Eritrosit sayısındaki azalma parvovirüsün bağırsak epitel hücrelerine hasarıyla kan kaybına ve ayrıca hematopoietik hücreler üzerine sitotoksik etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Grimes ve Fry, 2015). Shruti ve Ajay (2023) parvovirüs ile enfekte köpeklerde hemoglobin ve hematokrit değerlerini kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada grup 1 ve grup 2'deki köpeklerin hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla önemli farklılık göstermedi ancak bazı hastalarda tedavi öncesi hemokonsantrasyonda artış belirlendi ve tedavi sonrasında hematokrit düzeyleri normal düzeylere kadar azalma gösterdi. Hematokrit düzeyde önemli olmayan artışlar parvovirüs enfeksiyonuna bağlı gelişen iştahsızlık, kusma ve ishale bağlanabilir.

Parvovirüs timüs, kemik iliği, dalak, bağırsak epitelinin kript hücrelerini enfekte eder (O'Sullivan ve ark., 1984). Kemik iliği enfeksiyonu kemik iliği nekrozuna neden olabilir (Parrish, 1995). Bu durum lökosit sayısında azalmaya neden olur (Leisewitz, 2017). Köpeklerde parvovirüs enfeksiyonuna bağlı kan WBC sayısında azalma çeşitli

Çalışmalarda bildirilmiştir (Armenise ve ark., 2019; Atkinson ve ark., 2022; Paul ve ark., 2023a,b). Bu çalışmada tedavi öncesinde kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 1 ve 2’de WBC sayısı önemli düzeyde düşük belirlendi, tedavi sonrasında kontrol grubu ve standart tedavi uygulanan grup 1 arasında önemli farklılık belirlenmedi ancak standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulanan grup 2’de ise kontrol ve grup 1’e kıyasla önemli düzeyde yükselme olduğu belirlendi. Hafif ile orta düzeyde lökositoz (toplam lökosit sayısı: 17,500-39,990/ $\mu$ L) hastanın prognozunun iyi olduğunu göstermektedir (Tvedten ve Raskin, 2012). Dolayısıyla parvovirüsle enfekte köpeklerde *S. bouldarii*’nin WBC sayısını artırması kemik iliğinde granülosit üretimini ve lenfoit dokudan lenfosit üretimini iyileştirmesine ve immün yanıtı iyileştirmesine bağlanabilir.

Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda nötrofil sayısında azalma ise kemik iliği enfeksiyonu ve nötrofillerin hasarlı sindirim sistemine birikmesinden kaynaklanır (Parrish ve Sykes, 2023). Nötrofiller hasarlı bağırsak duvarı boyunca kaybedilir (Goddard ve ark., 2008). Parvovirüsle enfekte köpeklerde kan nötrofil sayılarında önemli azalma prognozda önemli bir belirteç olarak belirlenmiştir (Eregowda ve ark., 2020). Bu çalışmada tedavi öncesinde kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 1 ve 2’deki köpeklerde nötrofil sayısı önemli düzeyde düşük belirlendi, tedavi sonrasında kontrol grubu ve standart tedavi uygulanan grup 1 arasında önemli farklılık belirlenmedi ancak standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulanan grup 2’de ise kontrol ve grup 1’e kıyasla önemli düzeyde yüksek belirlendi. Bu durum parvovirüsle enfekte köpeklerde *S. bouldarii*’nin enfeksiyona karşı hastayı kemik iliği, sindirim sistemi başta olmak üzere iyileştirme etkisine bağlanabilir. Parvovirüs enfeksiyonundan iyileşme sürecinde nötrofilik lökositoz gelişir (Tvedten ve Raskin, 2012).

Köpek parvovirüs enfeksiyonu timüs ve lenfoit dokunun enfeksiyonuna, immün baskılanmaya ve lenfosit sayısında azalmaya neden olur (Leisewitz, 2017). Lenfositler,

doğal ve adaptif immün sistemle etkileşme ve yangısal yanıtı hafifletmelerinden dolayı sepsis durumunda immün yanıtı modüle eder (Kalli ve ark., 2010). Tümör gelişimi olmadan lenfosit sayısı artışı kronik enfeksiyon, viremi, immün nedenli hastalıklar, son zamanlarda bağışıklamadan kaynaklı güçlü immün yanıtı gösterir (Tvedten ve Raskin, 2012). Bu çalışmada tedavi öncesinde kontrol grubuna kıyasla grup 1’de lenfosit sayıları önemli düzeyde düşük belirlendi, grup 2’de ise kontrol grubuna kıyasla önemli farklılık belirlenmedi. Ancak tedavi öncesinde grup 1’de  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’den düşük lenfosit sayısı olan 9 köpek ve grup 2’de ise 3 köpek prognoz açısından riskliydi. Grup 1’de köpeklerin 2’sine 7 gün, 1’ine 9 gün süreyle iyileşme olana kadar tedavi uygulandı. Grup 2’deki köpekler standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulamasından dolayı tedaviye hızlı yanıt verme ve klinik skorlarında hızlı düzelme olmasıyla ek tedavi süresine ihtiyaç duyulmadı. Tedavi sonrasında grup 1’in lenfosit sayılarında önemli artış, grup 2’de ise kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış belirlendi. Bu durum parvovirüsle enfekte köpeklerde *S. boulardii*’nin lenfosit doku ve immün yanıtı önemli düzeyde iyileştirdiğini gösterebilir.

Monosit sayısında artış yangısal hastalıklarda makrofajlara ihtiyaç artışından dolayı görülür. Monosit sayısında artış pyogranulomatöz ve granülomatöz yangı, nekroz, hemolitik ve hemorajik hastalıklarda gelişir. Monosit sayısında azalma önemli değildir. Monositler kanda yayma preparatlarında dengeli dağılmaz (Tvedten ve Raskin, 2012). Kan sayım cihazının köpeklerde monosit düzeyleri için referans sınırları  $0.2-1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’dir. Bu çalışmada kan monosit sayıları tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kontrol grubuna kıyasla düşük belirlendi. Tedavi öncesinde grup 1’de 2 köpekte, grup 2’de 5 köpekte  $0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’den düşük monosit sayıları belirlendi. Tedavi sonrasında grup 2’de sadece 1 köpekte  $0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’den düşük monosit sayısı belirlendi. Monosit kanda dengeli dağılmayabileceği için monosit düzeyindeki azalmalar dikkate alınmayabilir.

Kan bazofil sayılarında artış sıklıkla paraziter hastalıklar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında gelişir (Tvedten ve Raskin, 2012). Bu çalışmada kan bazofil sayıları tedavi öncesinde kontrol grubuna kıyasla grup 1 ve 2’de önemli düzeyde azalma, tedavi sonrasında ise önemli farklılık göstermedi. Standart tedavi ve standart tedaviye ek *S. boulardii* uygulaması kan bazofil sayılarında benzer artışlar sağlamıştır.

Eozinofil sayısında azalma hasta hayvanlarda lenfosit sayısında azalmayla birlikte görülebilir. Ayrıca eozinofil sayısında azalma hastalık stresine bağlı olarak gelişebilir. (Tvedten ve Raskin, 2012). Bu çalışmada kan eozinofil sayıları tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında önemli farklılıklar göstermedi. Kan sayım cihazının köpeklerde eozinofil düzeyleri için referans sınırları  $0.1-1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’dir. Tedavi öncesinde grup 1’de 5 ve grup 2’de 6 hasta köpeğin eozinofil sayıları  $0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’den düşük düzeyde, tedavi sonrasında grup 1’de 2 köpek, grup 2’de 1 köpekte eozinofil sayıları  $0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ’den düşük düzeyde belirlendi. Ancak bazı köpeklerde eozinofil sayılarının düşük düzeyde ölçümleri ve kan cihazlarıyla yanlış ölçümlerle karşılaşılmaktadır (Tvedten ve Raskin, 2012). Bu nedenle köpeklerde kan eozinofil düzeylerinde düşük ölçümler hastanın diğer klinik bulguları ve kan parametrelerinin dikkate alınmasıyla yorumlanması uygun olacaktır.

Parvovirüsle enfekte köpeklerde yangısal yanıtla bağlı olarak trombosit aktivasyonu ile ortalama trombosit hacminde artış bildirilmektedir (Engelbrecht ve ark., 2021; Paul ve ark., 2023). Yangısal mediyatörler megakaryositozu teşvik ettiği için büyük ve olgun olmayan trombositler salınmaktadır (Engelbrecht ve ark., 2021). Bu çalışmada tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 1 ve grup 2’deki köpeklerde kan trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacminde önemli değişiklikler saptanmadı. Bu çalışmaya benzer şekilde Koenhems (2019) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte köpeklerde trombosit sayı ve trombosit indislerinde

önemli değişiklikler gelişmediğini tespit etmiştir. Ancak parvovirüsle enfekte hasta sayısı ve sistemik yangısal duruma göre grupların oluşturulması istatistik sonucu değiştirebileceği dikkate alınabilir.

Bu çalışmada *S. boulardii* içeren ticari bir kapsül parvovirüsle enfekte köpeklere  $1 \times 10^9$  CFU/kg ağızdan günde 2 kez uygulandı ve ilaç uygulamaları sırasında köpeklerde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Benzer şekilde D'Angelo ve ark. (2018) kronik bağırsak hastalığı olan köpeklere standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulamanın klinik bulguların iyileşmesini sağladığını ve yan etkilerin şekillenmediğini bildirmiştir.

İshalli çocuklarda yapılan bir çalışmada *S. boulardii* alan grupta ishal sıklığı ve ishal süresi kontrol grubundakilerden önemli ölçüde daha az olduğu belirlenmiştir (Mahyar ve ark., 2021). Benzer şekilde grup 1'e kıyasla grup 2'deki köpeklerde klinik skorlama ölçeğinde ishal süresinde kısalma görüldü. Meineri ve ark. (2022) sağlıklı köpeklerde kontrol grubu ile *S. boulardii* alan köpeklerde kilo artışında önemli bir farklılık bulmamışlardır. Bu verinin aksine bu çalışmada tedavi sonunda grup 2'deki köpeklerde kilo artışı olduğu belirlendi. Çalışma sonucu, köpeklerin yemine *S. cerevisia* 1g/kg eklenmesinin köpeklerin canlı ağırlık artışı oluşturduğu bildirimleriyle (Stercova ve ark., 2016) uyumludur.

*S. boulardii* CNCM I-745, patojen bakteri (*Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*), virüs (rotavirüs), maya (*Candida albicans*) kaynaklı enfeksiyonlara karşı yararlı etkileri vardır (Czerucka ve Rampal, 2019) ve bağırsak mikrobiyotasını iyileştirmektedir (Collignon ve ark., 2010). Maya hücre duvarının bakterilere bağlanabildiğine ve inaktive edebildiğine inanılmaktadır (Lin ve ark., 2020).

Pet hayvanlarının yemlerine katılan maya ürünlerinin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu (*Bifidobacterium* ya da *Lactobacillus* artışı), immün fonksiyonun iyileşmesi, *E. coli* gibi potansiyel patojen mikroorganizmaların azaltılması, şekillenen

bütrirat ile yangıda azalma ve bağırsağın bariyer fonksiyonunda iyileşme, bağırsak geçirgenliğinde azalma gibi yararlı sağlık etkileri belirlenmiştir (Dong ve ark., 2019; Jiminez ve ark., 2017; Maturana ve ark., 2023; Meineri ve ark., 2022; Middelbos ve ark., 2007; Rummell ve ark., 2022; Stercova ve ark., 2016; Terciolo ve ark., 2017).

Çeşitli çalışmalarda parvovirüsle enfekte köpeklerde kan albümin yoğunluğunda azalma saptanmış ve nedenleri iştahsızlık, emilim bozukluğu, hasarlı bağırsak damarlarından kaynaklı protein kayıplı bağırsak bozukluğuna ve akut faz yanıtına bağlanmıştır (El Alem ve ark., 2023; Eregowda ve ark., 2020; Shah ve ark., 2013). Benzer şekilde bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 1 ve grup 2'deki köpeklerde serum albümin yoğunluklarında önemli düzeyde azalma belirlendi. Parvovirüsle enfekte köpeklere 5 günlük tedavi uyguladıktan sonra serum albümin yoğunluğu standart tedavi grubunda halen düşüktü ancak standart tedaviye *S. boulardii* eklenen grupta ise kontrol grubuyla arasında farklılık saptanmayacak kadar önemli artış gösterdi. Grup 2'deki köpeklerin serum albümin yoğunlukları grup 1'deki köpeklerin serum albümin yoğunluklarından önemli düzeyde yüksekti. Dolayısıyla, tedaviye *S. boulardii* eklenmesi parvovirüsle enfekte köpeklerin iştahı, klinik skorları, yangı parametrelerinin düzelmesine paralel şekilde serum albümin yoğunluklarını yükseltme yönünde iyileştirici etkiler sağladı.

Panchasheel (2024), parvovirüs ile enfekte 14 köpekte yaptığı çalışmada biyokimyasal değerlendirmede 14 vakanın tümünde ALT değerlerinde önemli artış olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada serum ALT enzim düzeyleri tedavi öncesinde parvovirüsle enfekte grup 1 ve grup 2'deki köpeklerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yüksekti. Serum ALT enzim düzeylerinde yükselme parvovirüs enfeksiyonuna bağlandı. Tedaviden sonra standart tedavi uygulanan grup 1'deki köpeklerde serum ALT enzim düzeyleri halen yüksek düzeyde kaldı, ancak standart

tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulanan grup 2'deki köpeklerin serum ALT düzeyleri kontrol grubu ile arasında önemli farklılık olmayacak şekilde azaldı. Dolayısıyla standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulamasının parvovirüs enfeksiyonuna bağlı artan serum ALT enzim düzeylerini azaltarak karaciğer üzerine iyileştirici etkiler gösterdiği düşünüldü. Bulgumuza paralel şekilde Stercova ve ark. (2016) köpeklerin yemine *S. cerevisia* 1g/kg eklemenin ALP, ALT düzeylerinde olumsuz etkiler oluşturmadığı ve canlı ağırlık artışıyla olumlu etkilerini göstermiştir.

Bir çalışmada, ölen parvoviral enteritli köpeklerde üre seviyelerinin hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üre konsantrasyonları ile parvovirüs enfeksiyonu olan köpeklerin ölümü arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve yazarlar, üre ve kreatininin ölüme kadar kademeli olarak artması nedeniyle ölen hayvanlarda akut böbrek hasarının meydana geldiğini tespit etmişlerdir (Bastan ve ark., 2013). dos Santos Alves ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada biyokimyasal parametreler arasında ALT, total protein albümin ve kreatinin prognozu önemli ölçüde etkilemediğini bulmuşlardır. Yapılan çalışmada Grup 1 ve Grup 2'deki köpeklerin tamamı iyileşmiş olup prognoz açısından önem teşkil etmedi.

Parvovirüsle enfekte köpeklerde sıvı, elektrolit kayıpları, kan sodyum, potasyum ve klor yoğunluklarında azalma çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Burchell ve ark., 2020; Paul ve ark., 2023a). Ancak bu çalışmada parvovirüs enfeksiyonuna bağlı serum potasyum yoğunluklarında azalma belirlenmedi. Ayrıca parvovirüsle enfekte grup 1 ve grup 2'deki köpeklerde tedaviden sonra da serum potasyum yoğunluklarında önemli bir değişiklik saptanmadı. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara dayalı olarak parvovirüsle enfekte köpeklerde sıvı tedavisi uygulamalarında serum potasyum yoğunluklarının belirlenmesinden sonra sıvılara potasyum eklenip eklenmeyeceğine karar verilmesi uygun olacaktır.

Köpeklerin yemine *S. cerevisia* 1g/kg eklenmesinin köpeklerin tam kan sayımı, üre, kreatinin, ALP, ALT düzeylerinde olumsuz etkiler oluşturmadığı ve önemli düzeyde canlı ağırlık artışı oluşturduğu belirlenmiştir (Stercova ve ark., 2016). *S. cerevisiae* mayasının immün fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri yem değişimi yapılan köpeklerde fekal IgA artışı ile tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2020). Bağırsakta sekretorik IgA artışı bağırsakta patojenlerin çoğalması ve invazyonunu inhibe ederek bağırsak patojenlerine (virüs, bakteri ya da toksin) karşı mukozal yüzeyi korur (Brandtzaeg, 1996; Corthesy ve Kraehenbuhl, 1999).

Aktas ve ark. (2007) linkomisin ile indüklenen ishalli köpeklerde *S. boulardii* mayasını kullanarak etkinliğini çalışmışlardır ve *S. boulardii*'nin probiyotik olarak linkomisin ile birlikte verildiğinde ishalin tedavisinde ve ishal oluşumunu önlemede etkili olduğunu buldular.

Maya hücre duvarı bileşenlerinin mikrobiyal fermentasyonundan sonra oluşan kısa zincirli yağ asitleri yangıyı modüle edebilir, çünkü bütirik asit proinflatuvar sitokin interlökin-2 ve interferon gama üretimini inhibe edebilir ve asetik asit ve propiyonik asitler immün düzenleyici sitokin interlökin 10 üretilmesini artırabilir (Cavaglieri ve ark., 2003; Kaisar ve ark., 2017).

Köpeklerin yemine %0.3 maya hücre duvarı türevlerinin eklenmesinin dışkıda bütirat yoğunluğunda artma ve laktat yoğunluğunda azalma, serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  yoğunluğunda azalma sağlamıştır ve doğal immün yanıtı iyileştirmiştir (Theodoro ve ark., 2019).

*S. boulardii*'nin antiinflatuvar etkilerine diğer örnekler IL-8 sentezi ve NF- $\kappa$ B çekirdek translokasyonunun inhibisyonudur (Chen ve ark., 2006). Ayrıca son zamanlarda yürütülen çalışmalardan, hamsterlerde *Clostridium difficile* nedenli sekum yangısı gelişmesini önleyen *S. boulardii* CNCM I-745 kullanılmasıyla NF- $\kappa$ B fosforilasyonu ve

TFN- $\alpha$  ekspresyonunun azalması (Koon ve ark., 2016), yaşı köpeklerin yemlerine *S. cerevisia* eklenmesinin TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  yoğunluklarını azaltması (Cui ve ark., 2024) mayanın antiinflamatuvar etkisini açığa çıkarmıştır. Bashir (2024) *S. boulardii* kullanımının insanlarda IL-8 düzeyini düşürdüğünü bulmuştur.

Parvovirüs enfeksiyonuna bağlı hasar ve/patojenle ilgili moleküllerle etkinleşen doğal immün yanıtı bağli olarak IL-8, TNF- $\alpha$  ekspresyonlarında artış geliştiğı ve bu artışın SIRS gelişmesi ve ilerlemesiyle bağlantılı olduğı bildirilmiştir (Paul ve ark., 2023b). Bu çalışmada parvovirüsle enfekte 2 grupta tedavi öncesinde IL-8 ve NF- $\kappa$ B yoğunluklarının kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yüksek olduğı, standart tedavi uygulanan grup 1’de tedaviden sonra kontrol grubuna kıyasla halen önemli düzeyde yüksek oldukları, *S. boulardii* uygulanan grup 2’de ise kontrol grubu ile arasında önemli farklılıklar olmadığı belirlendi. Dolayısıyla bu çalışma, parvovirüsle enfekte köpeklere standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* verilmesinin tedaviden sonra IL-8 ve NF- $\kappa$ B yoğunluklarında önemli azalmayla antienflamatuvar etkiler oluşturduğunu gösterdi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada *S. bouldarii* içeren ticari bir kapsül parvovirüsle enfekte köpeklerle  $1 \times 10^9$  CFU/kg ağızdan günde 2 kez uygulandı. Standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulaması parvovirüsle enfekte köpeklerin tedaviye daha iyi düzeyde yanıt vermelerini sağladı ve 5 günden daha fazla ilaç uygulamalarına ihtiyaç duyulmadı.
- Standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulaması grup 2'deki köpeklerde herhangi şekilde yan etki göstermedi. Klinik bulgu skoru bakımından standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulaması parvovirüsle enfekte köpeklerin hızlı şekilde iyileşmesini sağladı ve tedavide güvenli bir ilaç olarak değerlendirilebildi.
- Bu çalışmada parvovirüsle enfekte köpeklerde tedavi öncesinde önemli düzeyde düşük WBC sayıları belirlendi. Standart tedaviyle WBC sayıları kontrol grubunun değerlerine ulaştı. Standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulanan grup 2'de ise kontrol ve grup 1'e kıyasla WBC sayıları önemli düzeyde yükseldi. *S. bouldarii* uygulamasının hafif ile orta düzeyde lökosit sayısını artırması hastaların immün yanıtını iyileştirmesine bağlandı.
- Standart tedaviye ek olarak *S. bouldarii* uygulanan parvovirüsle enfekte köpeklerde standart tedaviye göre kan nötrofil ve lenfosit düzeylerini daha fazla yükseltti. Bu durum *S. bouldarii*'nin enfeksiyona karşı kemik iliği, lenfoid doku, sindirim sistemini iyileştirme etkisine bağlanabilir.
- Bu çalışmada tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla parvovirüsle enfekte grup 1 ve grup 2'deki köpeklerde kan trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacminde önemli değişiklikler saptanmadı.
- Bu çalışmada tedaviye *S. bouldarii* eklenmesi parvovirüsle enfekte köpeklerin iştahı, klinik skorları, yangı parametrelerinin düzelmesine paralel şekilde serum albümin yoğunluklarını yükseltme yönünde iyileştirici etkiler sağladı.

- Standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* uygulaması parvovirüs enfeksiyonuna baēlı artan serum ALT enzim düzeylerini azaltarak karaciēer üzerine iyileştirici etkiler gösterdi.
- Bu çalışmada parvovirüs enfeksiyonuna baēlı serum potasyum yoēunluklarında azalma belirlenmedi. Parvovirüsle enfekte köpeklerde sıvı tedavisi uygulamalarında serum potasyum yoēunluklarının belirlenmesinden sonra sıvılara potasyum eklenip eklenmeyeceēine karar verilmesi uygun olacaktır.
- Bu çalışmada parvovirüsle enfekte köpeklere standart tedaviye ek olarak *S. boulardii* verilmesinin tedaviden sonra IL-8 ve NF-κB yoēunluklarında önemli azalmayla antienflamatuvar etkiler oluřturduēunu gösterdi.
- Sonuç olarak bu çalışmada tedavi sürecinin kısaltılmasının etkili tedavinin saēlanması, hasta refahına, tedavi masraflarının azaltılmasına, ülke ekonomisine olumlu katkılar saēladıēı düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmanın Veteriner Hekimlere hastalarının tedavilerinde yardımcı olacaēını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Abayli, H., Aslan, O., Tumer, K. C., Can-Sahna, K., & Tonbak, S. (2022). Predominance and first complete genomic characterization of canine parvovirus 2b in Turkey. *Archives of Virology*, 167(9), 1831-1840. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05509-4>
- Acciacca, R. A., Sullivan, L. A., Webb, T. L., Johnson, V., & Dow, S. W. (2020). Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(5), 525-533. <https://doi.org/10.1111/vec.12987>
- Ahmed Ismail, W. F., & Hanedan, B. (2024). Investigation of prevalence and risk factors of parvovirus infection in dogs in Erzurum province, Turkey. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40(1), 16-23. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2024.421>
- Aktas, M. S., Borku, M. K., & Ozkanlar, Y. (2007). Efficacy of *Saccharomyces boulardii* as a probiotic in dogs. *Bulletin Veterinary Institute Pulawy*, 51, 365-369.
- Alfaro, C., Sanmamed, M. F., Rodríguez-Ruiz, M. E., Teijeira, Á., Oñate, C., González, Á., Ponz, M., Schalper, K. A., Pérez-Gracia, J. L., & Melero, I. (2017). Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treatment Reviews*, 60, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.004>
- Alves, F., Prata, S., Nunes, T., Gomes, J., Aguiar, S., Aires-da-Silva, F., ... & Gil, S. (2020). Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC Veterinary Research*, 16, 199. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02417-0>

- Appel, M. J., Scott, F. W., & Carmichael, L. E. (1979). Isolation and immunisation studies of a canine parvovirus-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. *The Veterinary Record*, 105(8), 156-159. <https://doi.org/10.1136/vr.105.8.156>
- Armenise, A., Trerotoli, P., Cirone, F., De Nitto, A., De Sario, C., Bertazzolo, W., ... & Decaro, N. (2019). Use of recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor to increase leukocyte count in dogs naturally infected by canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 231, 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.015>
- Arslan, H. H., Aksu, D. S., Terzi, G., & Nisbet, C. (2012). Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Revue de Medecine Veterinaire*, 2(163), 55-9.
- Atkinson, B. K., Goddard, A., Engelbrecht, M., Pretorius, S., & Pazzi, P. (2022). Circulating markers of endothelial activation in canine parvoviral enteritis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 93(1), 2-8.
- Atreya, I., Atreya, R., & Neurath, M. F. (2008). NF- $\kappa$ B in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 263(6), 591-596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x>
- Balkwill, F. R., & Burke, F. (1989). The cytokine network. *Immunology Today*, 10(9), 299–304. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(89\)90085-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(89)90085-6)
- Bashir, S. K., M El Moghazy, G., H Abdel Aal, M., & K El Jakee, J. (2024). Prebiotic and probiotic: A promising tool in human colon cancer prevention. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(3), 817-824. <https://doi.org/10.21608/EJVS.2023.238590.1626>

- Bastan, İ., Kurtdede, A., & Özen, D. (2013). Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60(1), 53-58. [https://doi.org/10.1501/Vetfak\\_0000002553](https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002553)
- Bastianello, S. S. (1981). Canine parvovirus myocarditis: clinical signs and pathological lesions encountered in natural cases. *Journal of the South African Veterinary Association*, 52(2), 105-108.
- Bastos, T. S., Souza, C. M. M., Legendre, H., Richard, N., Pilla, R., Suchodolski, J. S., ... & Félix, A. P. (2023). Effect of yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a probiotic on diet digestibility, fermentative metabolites, and composition and functional potential of the fecal microbiota of dogs submitted to an abrupt dietary change. *Microorganisms*, 11(2), 506. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020506>
- Brandtzaeg, P. (1996). History of oral tolerance and mucosal immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 778, 1-27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb21110.x>
- Brown, A. J., & Otto, C. M. (2008). Fluid therapy in vomiting and diarrhea. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(3), 653-675. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.008>
- Brunner, C. J., & Swango, L. J. (1985). Canine parvovirus infection: effects on the immune system and factors that predispose to severe disease. *Compendium on Continuing Education For the Practicing Veterinarian*, 7(12), 979-989.
- Burchell, R. K., Gal, A., Friedlein, R., & Leisewitz, A. L. (2020). Role of electrolyte abnormalities and unmeasured anions in the metabolic acid-base abnormalities in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 857-866. <https://doi.org/10.1111/jvim.15749>

- Carr-Smith, S., Macintire, D. K., & Swango, L. J. (1997). Canine parvovirus: Part 1. Pathogenesis and vaccination. *Compendium on Continuing Education For the Practicing Veterinarian*, 19(2), 125-133.
- Casola, A., Garofalo, R. P., Crawford, S. E., Estes, M. K., Mercurio, F., Crowe, S. E., & Brasier, A. R. (2002). Interleukin-8 gene regulation in intestinal epithelial cells infected with rotavirus: role of viral-induced I $\kappa$ B kinase activation. *Virology*, 298(1), 8-19. <https://doi.org/10.1006/viro.2002.1475>
- Cavaglieri, C. R., Nishiyama, A., Fernandes, L. C., Curi, R., Miles, E. A., & Calder, P. C. (2003). Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro-and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes. *Life Sciences*, 73(13), 1683-1690. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00490-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00490-9)
- 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. *Epidemiology & Infection*, 146(15), 2010-2013. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002431>
- Cesta, M. C., Zippoli, M., Marsiglia, C., Gavioli, E. M., Mantelli, F., Allegretti, M., & Balk, R. A. (2022). The role of interleukin-8 in lung inflammation and injury: implications for the management of COVID-19 and hyperinflammatory acute respiratory distress syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 808797. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.808797>
- Chen, S. M., Lin, C. P., Tsai, J. D., Chao, Y. H., & Sheu, J. N. (2014). The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *Pediatrics & Neonatology*, 55(2), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.05.008>

- Chen, X., Kokkotou, E. G., Mustafa, N., Bhaskar, K. R., Sougioultzis, S., O'Brien, M., ... & Kelly, C. P. (2006). *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *Journal of Biological Chemistry*, 281(34), 24449-24454. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605200200>
- Chethan, G. E., De, U. K., Singh, M. K., Chander, V., Raja, R., Paul, B. R., ... & Prasad, H. (2023). Antioxidant supplementation during treatment of outpatient dogs with parvovirus enteritis ameliorates oxidative stress and attenuates intestinal injury: A randomized controlled trial. *Veterinary and Animal Science*, 21, 100300. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100300>
- Collignon, A., Sandre, C., & Barc, M. C. (2010). *Saccharomyces boulardii* modulates dendritic cell properties and intestinal microbiota disruption after antibiotic treatment. *Gastroent rologie Clinique et Biologique*, 34, S71-S78. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70024-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70024-5)
- Corda, F., Ballocco, I., Corda, A., Mollica, A., Cilano, A., Polinas, M., & Pinna Parpaglia, M. L. (2023). Coagulation abnormalities in dogs with parvoviral enteritis. *Veterinary Sciences*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.3390/vetsci10010041>
- Corthesy, B., & Kraehenbuhl, J. P. (1999). Antibody-mediated protection of mucosal surfaces. *Defense of Mucosal Surfaces: Pathogenesis, Immunity and Vaccines*, 93-111. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-59951-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-59951-4_6).
- Cotmore, S. F., Agbandje-McKenna, M., Chiorini, J. A., Mukha, D. V., Pintel, D. J., Qiu, J., ... & Davison, A. J. (2014). The family parvoviridae. *Archives of Virology*, 159, 1239-1247. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1914-1>
- Cotton, J. A., Platnich, J. M., Muruve, D. A., Jijon, H. B., Buret, A. G., & Beck, P. L. (2016). Interleukin-8 in gastrointestinal inflammation and malignancy: induction

- and clinical consequences. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 13-34. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S63682>
- Cui, Y., Li, D., Zhang, M., Liu, P., Wang, H., Li, Y., & Wu, Y. (2024). The effects of dietary *Saccharomyces cerevisiae* supplementation on gut microbiota composition and gut health in aged labrador retrievers. *Animals*, 14(12), 1713. <https://doi.org/10.3390/ani14121713>
- Czerucka, D., & Rampal, P. (2002). Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes and Infection*, 4(7), 733-739. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)01592-7](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)01592-7)
- Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007). Review article: yeast as probiotics -- *Saccharomyces boulardii*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(6), 767–778. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>
- Czerucka, D., & Rampal, P. (2019). Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World Journal of Gastroenterology*, 25(18), 2188. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2188>
- Dalmaso, G., Cottrez, F., Imbert, V., Lagadec, P., Peyron, J. F., Rampal, P., Czerucka, D., Groux, H., Foussat, A., & Brun, V. (2006). *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*, 131(6), 1812–1825. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.001>
- D'Angelo, S., Fracassi, F., Bresciani, F., Galuppi, R., Diana, A., Linta, N., ... & Pietra, M. (2018). Effect of *Saccharomyces boulardii* in dogs with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. *Veterinary Record*, 182(9), 258. <https://doi.org/10.1136/vr.104241>

- Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*, 57(1), E1-E45. [https://doi.org/10.1111/jsap.2\\_12431](https://doi.org/10.1111/jsap.2_12431)
- De Cramer, K. G. M., Stylianides, E., & Van Vuuren, M. (2011). Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 149(1-2), 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.11.004>
- 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. *Veterinary Record*, 152(4), 105-108. <https://doi.org/10.1136/vr.152.4.105>
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus—a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, 155(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.09.007>
- Decaro, N., Crescenzo, G., Desario, C., Cavalli, A., Losurdo, M., Colaianni, M. L., ... & Buonavoglia, C. (2014). Long-term viremia and fecal shedding in pups after modified-live canine parvovirus vaccination. *Vaccine*, 32(30), 3850-3853. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.050>
- Decaro, N., Desario, C., Addie, D. D., Martella, V., Vieira, M. J., Elia, G., ... & Buonavoglia, C. (2007). Molecular epidemiology of canine parvovirus, Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 13(8), 1222.
- Decaro, N., Desario, C., Campolo, M., Elia, G., Martella, V., Ricci, D., ... & Buonavoglia, C. (2005). Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17(2), 133-138. <https://doi.org/10.1177/104063870501700206>
- Dong, J. P., Zheng, Y., Wu, T., He, Q., Teng, G. G., & Wang, H. H. (2019). Protective effect of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosal barrier of dextran sodium

- sulfate-induced colitis in mice. *Chinese Medical Journal*, 132(16), 1951-1958.  
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000364>
- dos Santos Alves, F., Barbosa, B. C., das Graças Coelho, N. D., de Oliveira Pinto, P. C., Campos, M. T. G., Horta, R. S., ... & de Oliveira Paes, P. R. (2019). Clinical and hematological prognostic factors in dogs with parvoviral enteritis and sepsis. *Semina: Ciências Agrárias*, 40(4), 1477-1488. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2019v40n4p1477>
- 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. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(4), 352-356. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01153.x>
- Edwards-Ingram, L., Gitsham, P., Burton, N., Warhurst, G., Clarke, I., Hoyle, D., ... & Stateva, L. (2007). Genotypic and physiological characterization of *Saccharomyces boulardii*, the probiotic strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(8), 2458-2467. <https://doi.org/10.1128/AEM.02201-06>
- El Alem, M. M., Salah, S., Alagmy, G. N., & Gad, S. A. (2023). Molecular, pathological and hematobiochemical detection of canine parvovirus in dogs. *Egyptian Journal of Animal Health*, 3(3), 103-114. <https://doi.org/10.21608/ejah.2023.305220>
- Elbaz, E., El-Tholoth, M., Elfadl, E. A. A., & Mosad, S. M. (2021). Molecular investigation on the presence of canine parvovirus in Egypt. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 74, 101576. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101576>
- Elghandour, M. M. Y., Tan, Z. L., Abu Hafsa, S. H., Adegbeye, M. J., Greiner, R., Ugbogu, E. A., Cedillo Monroy, J., & Salem, A. Z. M. (2020). *Saccharomyces*

- cerevisiae* as a probiotic feed additive to non and pseudo-ruminant feeding: a review. *Journal of Applied Microbiology*, 128(3), 658–674.  
<https://doi.org/10.1111/jam.14416>
- Engelbrecht, M., Atkinson, B., Goddard, A., Pazzi, P., & McClure, V. (2021). Mean platelet volume and platelet volume distribution width in canine parvoviral enteritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 722280.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.722280>
- Eregowda, C. G., De, U. K., Singh, M., Prasad, H., Sarma, K., Roychoudhury, P., ... & Behera, S. K. (2020). Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microbial Pathogenesis*, 149, 104485. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104485>
- Fietto, J. L., Araújo, R. S., Valadão, F. N., Fietto, L. G., Brandão, R. L., Neves, M. J., ... & Castro, I. M. (2004). Molecular and physiological comparisons between *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *Canadian Journal of Microbiology*, 50(8), 615-621. <https://doi.org/10.1139/w04-050>
- Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., & Kelly, K. (2017). Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Veterinary Pathology*, 54(6), 964-971.  
<https://doi.org/10.1177/0300985817725387>
- Franco-Martínez, L., Tvarijonavičiute, A., Horvatić, A., Guillemin, N., Cerón, J. J., Escribano, D., ... & Mrljak, V. (2018). Changes in salivary analytes in canine parvovirus: A high-resolution quantitative proteomic study. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 60, 1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.011>

- Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 503–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.117>
- Gaykwad, C., Garkhal, J., Chethan, G. E., Nandi, S., & De, U. K. (2018). Amelioration of oxidative stress using N-acetylcysteine in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1), 68-75. <https://doi.org/10.1111/jvp.12434>
- Geetha, M. (2015). Epidemiology, pathogenesis, clinical findings and diagnosis of canine parvo viral infection—a mini review. *International Journal of Scientific Engineering and Applied Science (IJSEAS)*, 1(9), 21-27.
- Gimbrone, M. A., Jr, Obin, M. S., Brock, A. F., Luis, E. A., Hass, P. E., Hébert, C. A., Yip, Y. K., Leung, D. W., Lowe, D. G., & Kohr, W. J. (1989). Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science (New York, N.Y.)*, 246(4937), 1601–1603. <https://doi.org/10.1126/science.2688092>
- Giordano, S., Serra, G., Dones, P., Di Gangi, M., Failla, M. C., Iaria, C., ... & Cascio, A. (2013). Acute pancreatitis in children and rotavirus infection. Description of a case and minireview. *New Microbiologica*, 36(1), 97-101.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(6), 1041-1053. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.07.007>
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0073.x>.

- Grimes, C. N., & Fry, M. M. (2015). Nonregenerative anemia: mechanisms of decreased or ineffective erythropoiesis. *Veterinary Pathology*, 52(2), 298-311.  
<https://doi.org/10.1177/0300985814529315>
- Hayes, M. A., Russell, R. G., & Babiuk, L. A. (1979). Sudden death in young dogs with myocarditis caused by parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174(11), 1197-1203.
- Heald, R. D., Jones, B. D., & Schmidt, D. A. (1986). Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 22(6), 745-758.
- Helfer-Baker, C., Evermann, J. F., McKeirnan, A. J., Morrison, W. B., Slack, R. L., & Miller, C. W. (1981). Serological studies on the incidence of canine enteritis viruses. *Canine Practice*, 7(3), 37-42.
- Houston, D. M., Ribble, C. S., & Head, L. L. (1996). Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(4), 542-546.
- Jacobs, R. M., Weiser, M. G., Hall, R. L., & Kowalski, J. J. (1981). Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 16(6), 809-814.
- Jiminez, J. A., Uwiera, T. C., Abbott, D. W., Uwiera, R. R., & Inglis, G. D. (2017). Butyrate supplementation at high concentrations alters enteric bacterial communities and reduces intestinal inflammation in mice infected with *Citrobacter rodentium*. *MSphere*, 2(4), 10-1128.  
<https://doi.org/10.1128/mSphere.00243-17>
- Kaisar, M. M., Pelgrom, L. R., Van der Ham, A. J., Yazdanbakhsh, M., & Everts, B. (2017). Butyrate conditions human dendritic cells to prime type 1 regulatory T

- cells via both histone deacetylase inhibition and G protein-coupled receptor 109A signaling. *Frontiers in Immunology*, 8, 1429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01429>
- Kalli, I., Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T., & Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*, 89(2), 174-178. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.013>
- Kelesidis, T., & Pothoulakis, C. (2012). Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(2), 111–125. <https://doi.org/10.1177/1756283X11428502>
- Kelly, W. R. (1978). An enteric disease of dogs resembling feline panleukopaenia virus. *Australian Veterinary Journal*, 54, 953.
- Kelman, M., Barrs, V. R., Norris, J. M., & Ward, M. P. (2020). Canine parvovirus prevention and prevalence: Veterinarian perceptions and behaviors. *Preventive Veterinary Medicine*, 174, 104817. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104817>
- Kilborn, S. (2020). Parvoviruses: Canine parvovirus and feline panleukopenia virus. J.S. Weese, and M. Evason (Eds.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (s. 77-81). CRC Press, Taylor and Francis Group.
- Kim, M. W., Sharp, C. R., Boyd, C. J., & Twomey, L. N. (2020). Faecal PCR panel results and clinical findings in Western Australian dogs with diarrhoea. *Australian Veterinary Journal*, 98(11), 563-569. <https://doi.org/10.1111/avj.13008>

- Klapproth, J. M., & Sasaki, M. (2010). Bacterial induction of proinflammatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(12), 2173–2179. <https://doi.org/10.1002/ibd.21332>
- Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., & Yilmaz, Z. (2012). Tei index (myocardial performance index) and cardiac biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Research in Veterinary Science*, 92(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.10.018>
- Koenhems, L. (2019). Determination of platelet count and platelet indices in canine parvoviral enteritis. *Medical Science and Discovery*, 6(2), 24-26. <https://doi.org/10.17546/msd.522081>
- Koon, H. W., Su, B., Xu, C., Mussatto, C. C., Tran, D. H. N., Lee, E. C., ... & Pothoulakis, C. (2016). Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevents outbreak-associated *Clostridium difficile*-associated cecal inflammation in hamsters. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 311(4), G610-G623. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00150.2016>
- Kramer, J. M., Meunier, P. C., & Pollock, R. V. H. (1980). Canine parvovirus: update [Dogs]. *VM SAC. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*, 75(10), 1541–1555.
- Kumar Bajaj, B., Claes, I. J., & Lebeer, S. (2015). Functional mechanisms of probiotics. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 4(4), 321-327. <https://doi.org/10.15414/JMBFS.2015.4.4.321-327>
- Lamm, C. G., & Rezabek, G. B. (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 837-850. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.03.008>

- Lenghaus, C., Studdert, M. J., & Finnie, J. W. (1980). Acute and chronic canine parvovirus myocarditis following intrauterine inoculation. *Australian Veterinary Journal*, 56(10), 465-468. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1980.tb02555.x>
- Lin, C. Y., Carroll, M. Q., Miller, M. J., Rabot, R., & Swanson, K. S. (2020). Supplementation of yeast cell wall fraction tends to improve intestinal health in adult dogs undergoing an abrupt diet transition. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 597939. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.597939>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Luckschander, N., Hall, J. A., Gaschen, F., Forster, U., Wenzlow, N., Hermann, P., ... & Welle, M. (2010). Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 133(2-4), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.08.014>
- Luckschander-Zeller, N., Giani, B., Doulidis, P. G., Plickert, H. D., Tichy, A., Marculescu, R., ... & Burgener, I. A. (2024). Implications of hypcobalaminemia as a negative prognostic marker in juvenile dogs with parvovirus enteritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1426664. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1426664>
- Mahyar, A., Ayazi, P., Pashaei, H., Arad, B., Oveisi, S., & Esmaeili, S. (2021). The effect of the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* on acute diarrhea in children. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 12(4). <https://doi.org/10.5812/compped.117391>
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1787-1793. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1787>
- 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. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(1), 66-72. <https://doi.org/10.2460/javma.241.1.66>
- 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. *Journal of the South African Veterinary Association*, 89(1), 1-6. <https://doi.org/10.4102/jsava.v89i0.1731>
- Matsushima, K., Morishita, K., Yoshimura, T., Lavu, S., Kobayashi, Y., Lew, W., ... & Oppenheim, J. J. (1988). Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *The Journal of Experimental Medicine*, 167(6), 1883-1893. <https://doi.org/10.1084/jem.167.6.1883>
- Maturana, M., Castillejos, L., Martin-Orue, S. M., Minel, A., Chetty, O., Felix, A. P., & Adib Lesaux, A. (2023). Potential benefits of yeast *Saccharomyces* and their derivatives in dogs and cats: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1279506. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1279506>
- Mazzaferro, E. M. (2020). Update on canine parvoviral enteritis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 50(6), 1307-1325.
- McFarland, L. V. (2010). Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(18), 2202. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2202>

- Meineri, G., Martello, E., Atuahene, D., Miretti, S., Stefanon, B., Sandri, M., ... & Cocolin, L. S. (2022). Effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on nutritional status, fecal parameters, microbiota, and mycobiota in breeding adult dogs. *Veterinary Sciences*, 9(8), 389. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080389>
- Meunier, P. C., Cooper, B. J., Appel, M. J. G., Lanieu, M. E., & Slauson, D. O. (1985). Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. *Veterinary Pathology*, 22(6), 617-624. <https://doi.org/10.1177/030098588502200617>.
- Middelbos, I. S., Godoy, M. R., Fastinger, N. D., & Fahey Jr, G. C. (2007). A dose-response evaluation of spray-dried yeast cell wall supplementation of diets fed to adult dogs: Effects on nutrient digestibility, immune indices, and fecal microbial populations. *Journal of Animal Science*, 85(11), 3022-3032. <https://doi.org/10.2527/jas.2007-0079>
- Mila, H., Grellet, A., Desario, C., Feugier, A., Decaro, N., Buonavoglia, C., & Chastant-Maillard, S. (2014). Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. *Journal of Nutritional Science*, 3, e54. <https://doi.org/10.1017/jns.2014.57>
- Miranda, C., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2016). Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Veterinary Microbiology*, 183, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.037>
- Mohan, R. M., Nauriyal, D. C., & Singh, K. B. (1993). Detection of canine parvo virus in faeces, using a parvo virus ELISA test kit. *Indian Veterinary Journal*, 70(4), 301–303.
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 791-798. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02516.x>.
- Mylonakis, M. E., Kalli, I., & Rallis, T. S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 7, 91-100. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S80971>
- Nandi, S., & Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of Virology*, 21, 31-44. <https://doi.org/10.1007/s13337-010-0007-y>
- Naumann, M. (2000). Nuclear factor- $\kappa$ B activation and innate immune response in microbial pathogen infection. *Biochemical Pharmacology*, 60(8), 1109-1114. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00390-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00390-7)
- Neut, C., Mahieux, S., & Dubreuil, L. J. (2017). Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics?. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 47(7), 477-483. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.07.001>
- Offei, B., Vandecruys, P., De Graeve, S., Foulquié-Moreno, M. R., & Thevelein, J. M. (2019). Unique genetic basis of the distinct antibiotic potency of high acetic acid production in the probiotic yeast *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. *Genome Research*, 29(9), 1478-1494. <https://doi.org/10.1101/gr.243147.118>
- Ogbu, K. I., Chukwudi, I. C., Mira, F., Eze, U. U., Di Bella, S., Olaolu, O. S., ... & Anene, B. M. (2021). Current status and risk factors of canine parvovirus type 2 in North Central Nigeria. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 74, 101578. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020>
- Oh, D., Kim, K., & Yoon, J. (2022). Duodenal perforation in a puppy with canine parvovirus infection. *The Canadian Veterinary Journal*, 63(1), 23.

- Oh, J. S., Ha, G. W., Cho, Y. S., Kim, M. J., An, D. J., Hwang, K. K., ... & Song, D. S. (2006). One-step immunochromatography assay kit for detecting antibodies to canine parvovirus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(4), 520-524. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.4.520-524.2006>
- O'Sullivan, G., Durham, P. J. K., Smith, J. R., & Campbell, R. S. F. (1984). Experimentally induced severe canine parvoviral enteritis. *Australian Veterinary Journal*, 61(1), 1-4. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1984.tb07119.x>
- Otto, C. M., Drobatz, K. J., & Soter, C. (1997). Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 65-70. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00075.x>
- Paccaud, J. P., Schifferli, J. A., & Baggiolini, M. (1990). NAP-1/IL-8 induces up-regulation of CR1 receptors in human neutrophil leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 166(1), 187–192. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91929-m](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91929-m)
- Pallone, F., & Monteleone, G. (2001). Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 17(4), 307-312. <https://doi.org/10.1097/00001574-200107000-00002>
- Panchasheel, P. (2024). Epidemiological and haemato-biochemical studies in parvo viral infected dogs. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 9(1), 656-659. <https://doi.org/10.22271/veterinary.2024.v9.i1i.992>
- Parrish, C. R. (1995). Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Bailliere's Clinical Haematology*, 8(1), 57-71. [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(05\)80232-x](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80232-x)

- Parrish, C. R., & Sykes, J. E. (2023). Chapter 29. Canine parvovirus infections and other viral enteritides. J.E. Sykes, S.C. Rankin, M.G. Papich, J.S. Weese, S.E Little (Eds.), *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat*, (s. 341-351). Elsevier, London, New York, Fifth Edition.
- Patterson, R., Rogiewicz, A., Kiarie, E. G., & Slominski, B. A. (2023). Yeast derivatives as a source of bioactive components in animal nutrition: a brief review. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1067383. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1067383>
- Paul, B. R., De, U. K., Sarkar, V. K., Gandhar, J. S., Patra, M. K., Agrawal, R. K., ... & Eregowda, C. G. (2023a). Effect of systemic inflammatory response syndrome on thrombocytogram, acute phase proteins, electrolytes, acid-base indices and cytokine expression in naturally canine parvovirus infected dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 259, 110598. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2023.110598>
- Paul, B. R., De, U. K., Sarkar, V. K., Gandhar, J. S., Patra, M. K., Singh, M. K., ... & Eregowda, C. G. (2023b). Prognostic potential of thrombocyte indices, acute phase proteins, electrolytes and acid-base markers in canine parvovirus infected dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, 56, 100803. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100803>
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 707-711. <https://doi.org/10.1111/jvim.15072>
- Peveri, P., Walz, A., Dewald, B., & Baggiolini, M. (1988). A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 167(5), 1547-1559. <https://doi.org/10.1084/jem.167.5.1547>

- Pollock, R. V. (1982). Experimental canine parvovirus infection in dogs. *The Cornell Veterinarian*, 72(2), 103-119.
- Pollock, R. V., & Carmichael, L. E. (1988). Canine viral enteritis. In: J.E. Barlough (Ed.), *Manual of Small Animal Infectious Diseases* (s. 101–107). London, Churchill Livingstone.
- Pollock, R. V., & Coyne, M. J. (1993). Canine parvovirus. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 23(3), 555-568.  
[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(93\)50305-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(93)50305-4)
- Potgieter, L. N., Jones, J. B., Patton, C. S., & Webb-Martin, T. A. (1981). Experimental parvovirus infection in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 45(3), 212.
- Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(3), 167-176.  
<https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x>
- Proksch, A. L., Unterer, S., Truyen, U., & Hartmann, K. (2014). Efficacy of the paramunity inducer PIND-ORF in the treatment of canine parvovirus infection. *The Veterinary Journal*, 202(2), 340-347.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.012>
- Qazi, B. S., Tang, K., & Qazi, A. (2011). Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *International Journal of Inflammation*, 2011(1), 908468.  
<https://doi.org/10.4061/2011/908468>
- Qi, S., Zhao, J., Guo, D., & Sun, D. (2020). A mini-review on the epidemiology of canine parvovirus in China. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00005>

- Remick, D. G. (2005). Interleukin-8. *Critical Care Medicine*, 33(12), S466-S467.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000186783.34908.18>
- Roberts-Thomson, I. C., Fon, J., Uylaki, W., Cummins, A. G., & Barry, S. (2011). Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 5(6), 703–716.  
<https://doi.org/10.1586/egh.11.74>
- Rummell, L. M., Steele, M. A., Templeman, J. R., Yohe, T. T., Akhtar, N., Lambie, J. G., ... & Shoveller, A. K. (2022). A proof of principle study investigating the effects of supplemental concentrated brewer's yeast on markers of gut permeability, inflammation, and fecal metabolites in healthy non-challenged adult sled dogs. *Journal of Animal Science*, 100(11), skac281. <https://doi.org/10.1093/jas/skac281>
- Savigny, M. R., & Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 132-142. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x>
- Schröder J. M. (1989). The monocyte-derived neutrophil activating peptide (NAP/interleukin 8) stimulates human neutrophil arachidonate-5-lipoxygenase, but not the release of cellular arachidonate. *The Journal of Experimental Medicine*, 170(3), 847–863. <https://doi.org/10.1084/jem.170.3.847>
- Sen, S., & Mansell, T. J. (2020). Yeasts as probiotics: Mechanisms, outcomes, and future potential. *Fungal Genetics and Biology*, 137, 103333.  
<https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103333>
- Shah, S. A., Sood, N. K., Wani, N., Gupta, K., & Singh, A. (2013). Haemato-biochemical changes in canine parvoviral infection. *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 37(2), 131-133.

- Shima, F. K., Gberindyer, F. A., Tion, M. T., Fagbohun, O. A., Omobowale, T. O., & Nottidge, H. O. (2021). Diagnostic performance of a rapid immunochromatographic test kit for detecting canine parvovirus infection. *Topics in Companion Animal Medicine*, 45, 100551. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100551>
- Shruti, G., & Ajay, K. (2023). Canine parvo viral enteritis in dogs: diagnostic and therapeutic evaluation. *Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 54(1), 74-78. <https://doi.org/10.51966/jvas.2023.54.1.71-78>
- Shurson, G. C. (2018). Yeast and yeast derivatives in feed additives and ingredients: Sources, characteristics, animal responses, and quantification methods. *Animal Feed Science and Technology*, 235, 60-76. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.11.010>
- Silva, R. O. S., Dorella, F. A., Figueiredo, H. C. P., Costa, É. A., Pelicia, V., Ribeiro, B. L. D., ... & Lobato, F. C. F. (2017). *Clostridium perfringens* and *C. difficile* in parvovirus-positive dogs. *Anaerobe*, 48, 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.07.001>
- Sime, T. A., Powell, L. L., Schildt, J. C., & Olson, E. J. (2015). Parvoviral myocarditis in a 5-week-old Dachshund. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 25(6), 765–769. <https://doi.org/10.1111/vec.12347>
- Sougioultzis, S., Simeonidis, S., Bhaskar, K. R., Chen, X., Anton, P. M., Keates, S., Pothoulakis, C., & Kelly, C. P. (2006). *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 343(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.02.080>

- Stercova, E., Kumprechtova, D., Auclair, E., & Novakova, J. (2016). Effects of live yeast dietary supplementation on nutrient digestibility and fecal microflora in beagle dogs. *Journal of Animal Science*, 94(7), 2909-2918. <https://doi.org/10.2527/jas.2016-0584>
- Strickland, I., & Ghosh, S. (2006). Use of cell permeable NBD peptides for suppression of inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(suppl 3), iii75-iii82. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.058438>
- Strom, L. M., Reis, J. L., & Brown, C. C. (2015). Pathology in Practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(8), 853-855.
- Su, S. B., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1996). Rapid secretion of intracellularly pre-stored interleukin-8 from rabbit platelets upon activation. *Journal of Leukocyte Biology*, 59(3), 420–426. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.3.420>
- 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. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(6), 338-343. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6650>
- Sykes, J. E. (2014). Canine parvovirus infections and other viral enteritides. J.E. Sykes (Ed.), *Canine and Feline Infectious Diseases* (s. 141–151). Elsevier.
- Szajewska, H., Setty, M., Mrukowicz, J., & Guandalini, S. (2006). Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 42(5), 454–475. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000221913.88511.72>
- Tello, L., & Perez-Freytes, R. (2017). Fluid and electrolyte therapy during vomiting and diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 47(2), 505. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.013>

- Temizkan, M. C., & Sevinc Temizkan, S. (2023). Canine Parvovirus in Turkey: First whole-genome sequences, strain distribution, and prevalence. *Viruses*, 15(4), 957. <https://doi.org/10.3390/v15040957>
- Terciolo, C., Dobric, A., Ouaisi, M., Siret, C., Breuzard, G., Silvy, F., ... & André, F. (2017). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 restores intestinal barrier integrity by regulation of E-cadherin recycling. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(8), 999-1010. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx030>
- Theodoro, S. D. S., Putarov, T. C., Tiemi, C., Volpe, L. M., de Oliveira, C. A. F., Glória, M. B. D. A., & Carciofi, A. C. (2019). Effects of the solubility of yeast cell wall preparations on their potential prebiotic properties in dogs. *PLoS One*, 14(11), e0225659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225659>
- 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. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(3), 338-343. <https://doi.org/10.2460/javma.241.3.338>
- Turk, J., Miller, M., Brown, T., Fales, W., Fischer, J., Gosser, H., ... & Solorzano, R. (1990). Coliform septicemia and pulmonary disease associated with canine parvoviral enteritis: 88 cases (1987-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(5), 771-773.
- Tuteja, D., Banu, K., & Mondal, B. (2022). Canine parvovirology—A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 82, 101765. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101765>

- Tvedten, H., & Raskin, R. E. (2012). Chapter 4. Leukocyte disorders. M.D. Willard, H. Tvedten (Eds.), *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (s. 63-91). Fifth Edition, Elsevier.
- Ulas, N., Ozkanlar, Y., Ozkanlar, S., Timurkan, M. O., & Aydin, H. (2023). Clinical and inflammatory response to antiviral treatments in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Science*, 25(1), e11. <https://doi.org/10.4142/jvs.23139>
- 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. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(1), 52-65. <https://doi.org/10.1111/vec.12561>
- Yalcin, E. B. R. U., & Keser, G. O. (2017). Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6), 599-603. <https://doi.org/10.1111/jvp.12396>
- Yoshimura, T., Matsushima, K., Tanaka, S., Robinson, E. A., Appella, E., Oppenheim, J. J., & Leonard, E. J. (1987). Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(24), 9233–9237. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9233>
- Zlotnik, A., Morales, J., & Hedrick, J. A. (1999). Recent advances in chemokines and chemokine receptors. *Critical Reviews in Immunology*, 19(1), 1–47.

## EKLER

### Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu



**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
Graduate School of Health Sciences

#### ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU<sup>1</sup>

|                                        |                              |
|----------------------------------------|------------------------------|
| Öğrencinin Adı ve Soyadı               | Selin Sinem SÜMBÜL LAÇIN     |
| Öğrencinin Numarası                    |                              |
| Ana Bilim Dalı                         | Veterinerlik İç Hastalıkları |
| Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü | Doktora                      |

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

| Bölümler               | Benzerlik Oranı | Maksimum Benzerlik Oranları |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|
| I. Giriş               | %2              | % 15                        |
| II. Genel Bilgiler     | %7              | % 35                        |
| III. Materyal ve Metod | %8              | % 35                        |
| IV. Bulgular           | %11             | % 15                        |
| V. Tartışma            | %1              | % 20                        |

*Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.*

## Ek-2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2200160466  
Konu : HADYЕК Kararı.

01.06.2022

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 23.05.2022 tarihli ve E-36643897-000-2200152634 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazımız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 31.05.2022 tarihli ve 2022/6 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 95 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nın "Aydınlatılmış Onam Formu" ile birlikte Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**TOPLANTI TARİHİ : 31.05.2022**

**TOPLANTI SAYISI : 2022/6**

**KARAR N0 95:** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Başak HANEDAN'ın yürüttüğü, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Ruhsatlı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülecek olan **“Köpeklerin Doğal Parvovirüs Enfeksiyonunun Tedavisinde *Saccharomyces boulardii*'nin Klinik Parametreler ve Yangı Üzerine Etkilerinin Araştırılması”** isimli doktora tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 23.05.2022 tarihli ve E-36643897-000-2200152634 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden “Aydınlatılmış Onam Formu”nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun “Aydınlatılmış Onam Formu” ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

