

GİRİŞ

Neonatal dönem enfeksiyonları köpek yavrularında en önemli ölüm sebepleri arasındadır. Neonatal yavruların immunolojik gelişimleri yeterli düzeyde olmadığından bu dönemde bir çok patojene maruz kalmaktadırlar (1-4). Son yıllarda ülkemizde de dünyadaki gelişime paralel olarak köpek yetiştirme, üretme ve barındırma merkezleri kurulmakta ve bu merkezlerde pek çok köpek bir arada bulundurulmaktadır. Neonatal dönemde yavruları etkileyen en önemli etkenler viral etkenlerdir (1, 3, 5-16). Özellikle kalabalık barınak şartları, stres gibi faktörler bu etkenlerin barınaklarda yaygın problem olmasına neden olmaktadır. Virusların bir çoğu bir hayvandan diğer bir hayvana vücut sıvıları (burun akıntısı, gözyaşı, idrar, dışkı) ile bulaşır. Barınaklarda pek çok köpeğin bir arada bulunması, yeni doğan yavruların yeterince takip edilememesi ve yetersiz bakım şartları yavruları enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir. Köpek ticaretinin ekonomik getirilerinin oluşması ve ticari değerlerinin artması köpeklerin daha kalabalık ve kötü şartlarda bakılması ile sonuçlanmıştır. Yurtdışından getirilen ve kontrolleri yeterince yapılamayan köpekler, sağlıklı görünmelerine rağmen ülkemize bir çok etkenin taşınmasına zemin hazırlamaktadırlar. Son çeyrek yüzyıl içinde viroloji alanında teknolojiye paralel olarak yaşanan gelişmeler ile neonatal yavrularda patojen olan pek çok yeni virus tespit edilmiştir. Bununla birlikte, canine minute virus gibi ilk saptandığında apatojen olarak tanımlanan ancak daha sonraları patojen olduğu saptanan viruslar da mevcuttur (17-22).

Doğumdan sonraki ilk 6 hafta yavru köpeklerin enfeksiyonlar ve dış etkenlere karşı en duyarlı oldukları dönemdir. Annelerinden aldıkları maternal antikor seviyeleri hızla azalırken dış ortamlardan aldıkları viral veya bakteriyel etkenler hızla artmaktadır (2). Aşılama programlarına bağlı olarak antijen antikor komplekslerinin oluşumu da zaman aldığı için yavrular yaklaşık 3 hafta enfeksiyonlara karşı korumasız kalmaktadır. Neonatal dönem enfeksiyonları içerisinde viral etkenler önemli yer tutmaktadırlar. Bunlardan, canine minute virus, parvovirus, adenovirus, herpesvirus ve canine coronavirus'lar yaygınlıkları ve patojeniteleri nedeniyle öncelikli olarak kabul edilmektedirler (3, 5, 7, 9, 13, 23-28). Tüm bu hastalıkların oluşumunun hızlı olması, etkilenen hayvanların çok küçük olması ve olumsuz çevresel faktörlerin varlığı mortaliteyi yükselmekte ve küçük hayvan pratiği açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yavru köpeklerin annelerinin aşısız olması ve annelerden yavruların erken ayrılması gibi durumlar da hastalıkların yayılması ve mortalitelerinin artmasında rol oynamaktadır. Son zamanlarda uygulanan etkin aşılama programları ile bu viral hastalıkların yaygınlığında azalmalar olsa da saha

suşlarının mutasyonları veya ülkelerde hakim olan suşların farklılığı, viral neonatal dönem hastalıklarının istenen ölçüde kontrol altına alınamamasına yol açmıştır (8, 29-37). Yeterli dezenfeksiyon çalışmalarının yapılamaması ve viral etkenlerin pek çok dezenfaktan maddeye dirençli olmaları da bu süreçte etkin rol oynayan faktörler olmuştur. Yavru köpeklerin çevrelerine ve diğer köpeklere ilgilerinin fazla olması ortamdaki hastalığın yayılımına katkı sağlayabilmektedir. Hayvan sahiplerinin yavru köpek davranışlarını istenilen düzeyde takip edememeleri, bazı zayıf veya küçük yavruların yeterince beslenememeleri, oluşan klinik tablonun fark edilememesi de bu hastalıklar açısından önemli noktalardandır. Yapılan pek çok çalışma (38-47) olmasına rağmen etkin olarak bu hastalıkların tedavi edilememesi, klinik görünüm olarak iyileşen hayvanların belirli bir süre hastalığı yaymaya devam etmeleri de hastalıkların yayılımında önemli faktörlerdendir.

Parvovirus familyası pek çok memeli hayvan türünde patojen olan ve şiddetli hastalıklar meydana getiren viruslardır (41, 48-55). Canine parvovirus, feline panlekopeni virus, bovine parvovirus, mink enteritis virus ve fare minute virus'u bu gruba ait viruslardır. İlk olarak 1970'li yılların sonlarına doğru köpeklerde patojenitesi saptanan canine parvovirus o yıllardan itibaren tüm dünyada epidemilere yol açarak neonatal yavru ölümlerinin en önemli nedenleri arasına girmiştir (51-55). Tüm dünyada yaygın olması, uzun yıllardır kontrol altına alınmaya çalışılmasına rağmen canine parvovirus'lar ile mücadelede henüz önemli bir başarı kazanılamaması, hastalığın güncel kalmasına ve önemini arttırmasına yol açmıştır. Etkin aşılama çalışmalarına rağmen, ülkemizde de canine parvovirus enfeksiyonları ile yoğun olarak karşı karşıya kalınmaktadır.

Serolojik ve genetik çalışmalar canine parvovirus'un iki tipi olduğunu ortaya koymuştur; canine parvovirus tip 1 ve canine parvovirus tip 2 (19, 30, 56, 57). Canine minute virus olarak da adlandırılan canine parvovirus tip-1, neonatal ve fetal ölümlerde rol oynamaktadır (18, 19). Fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından tipik olarak parvoviruslara uygunluk göstermektedir (30, 56-58). Canine minute virus ile ilgili yapılan DNA çalışmalarında bu virusun parvovirus genomuna ait olduğu belirlenmiştir (18, 23, 57). Memeli parvovirusları içinde ise en çok Bovine parvovirus'u ile benzer yapıda olduğu anlaşılmıştır (56). Tespit edildiği ilk yıllarda (1968-1988 yılları) nonpatojenik bir suş olduğu düşünülmüş (3, 14, 27, 59); ancak, daha sonraları yapılan çalışmalarda (3, 17, 19, 38, 59, 60) fötüs ve neonatal yavrular için patojen olduğu anlaşılmıştır.

Canine parvovirus tip-2 olarak adlandırılan virus ise köpeklerde bilinen yaygın hemorajik enteritise yol açan etkidir (41, 48, 49, 52-54, 61). Canine parvovirus tip-2 barsak, kemik iliği, lenfatik doku gibi hızla bölünen hücelere affinite göstermektedir. Bu yüzden etken barsak mukozasına yerleşerek intestinal kript nekrozu ve bazen kanlı olabilen şiddetli ishale, kemik iliğine yerleşerek te şiddetli lökopeniye yol açmaktadır (41, 48, 49, 52-54). Feko-oral yol hastalıkta bilinen en yaygın bulaşma şeklidir. Virusun dış ortamda uzun yıllar patojenitesini koruması hastalığın yayılmasında en büyük etkenlerden biridir (48, 52).

Yapılan DNA analizleri, virusun zaman içinde mutasyonel değişime uğraması ile iki alt tipe dönüşümünü göstermiştir; canine parvovirus tip 2a (CPV-2a) ve tip 2b (CPV-2b) (8, 24, 30, 32, 33, 62). Yapılan saha çalışmaları ve genetik analizler parvovirusla enfekte köpeklerde bazı ülkelerde tip-2a, bazılarında da tip-2b'nin baskın olduğunu ortaya koymuştur (63-65). Amerika, Avrupa ve uzak doğu ülkelerinde bu konu ile ilgili çalışmalar (63-67) CPV-2'nin antijenik (CPV-2a ve CPV-2b) dağılımını gösterirken, ülkemizde henüz bir kayıt bulunmaması da dikkate değer görülmüştür.

Canine minute virus enfeksiyonlarında tanı genellikle postmortem olarak konmaktadır. Klinik bulguların çok hızlı geliştiği hastalıkta, etkenle bağlantılı semptomları saptamak oldukça güç olmaktadır. Neonatallerin hayatlarının ilk 1-2 haftası içinde şiddetli solunum güçlüğü veya ishal nedeniyle ölebileceği bildirilmiştir (17-19, 38, 60). Hayatta kalan yavrularda ise genellikle kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem belirtileri ortaya çıkmaktadır. Deneysel olarak yapılan bir çalışma (60) gebelik döneminde canine minute virus'un abortusa yol açtığını ortaya konmuş, doğal enfeksiyonlarla (17, 38) da bu patolojik gelişim doğrulanmıştır.

Canine minute virus'un konakçıdaki oluşturabileceği temel patoloji barsak epitellerindeki vilus epitelyum hücrelerinde hiperplazi oluşumu, bronşiyal epitelyum hücrelerinde de inkluzyon cisimcikleri ile karakterize viral pneumoni gelişimidir. Solunum stresi ya da dispne belirtileri, hastaların %50'sinde geliştiği bildirilen önemli bir komplikasyondur (3, 17). Etkenin affinite gösterdiği retikuloendotelial sistem dokularında, özellikle lenf yumrularında hiperplazi ve timus bezinde ödem gelişmesi saptanabilir. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda oral-nasal veya parenteral yolla etkene maruz kalındığında gebeliğin 25-30 günleri arasında fetal rezorbsiyon ve abortusla sonuçlanan transplasental enfeksiyon gelişmektedir. Annenin enfeksiyona gebeliğin ortalarında maruz kaldığında myokarditis ve bazı yavrularda da anasarka şekillenebileceği ileri sürülmüştür (3, 17-19, 60).

Canine minute virus'un ve oluşturduğu hastalığın klinik düzeyde tanımlanması henüz ticari test kitleri üretilmediği için oldukça güç görülmektedir. Ölen yavruların histopatolojik muayeneleri sonucunda barsak epitellerinde viral inklüzyon cisimciklerinin saptanması tanıyı oldukça kolaylaştıran bir kriterdir (3, 60). CPV-2 ye bağlı gelişen klinik ve hematolojik tablonun dramatik olması, hasta açısından olumsuz bir görüntü vermekle birlikte, klinisyene tanısal süreçte önemli ip uçları vermektedir. Yüksek ateş ya da hipotermi, depresyon, dehidrasyon, hemorajik gastroenteritis, şiddetli lökopeni ve trombositopeni tanısal önemi olan kriterlerdir (4, 49, 50). Bu bulgulara ek olarak dışkıda antijen tespiti yapabilen ticari kitlerin varlığı ve yaygın kullanılabilirliği tanıyı destekleyen unsurlardır. Tanı-ayırıcı tanı prosedüründe neonatal dönem viral hastalıkları içinde parvovirus'un yanı sıra canine herpesvirus, adenovirus ve coronavirus enfeksiyonlarının da hatırdta tutulması gerektiği önerilmektedir (Tablo-1) (50).

Bu genel değerlendirmeler temelinde, köpeklerde özellikle neonatal periyod ve onu takip eden süreçte enfeksiyonların, viral etyolojiye bağlı hastalıkların önemi açıkça görülmektedir. Bir çok ülkede canine parvovirus'un yaygınlığı ve oluşturduğu klinik problemler bilinmesine rağmen, ülkemizde henüz canine parvovirus'lar, tiplendirilmeleri ve oluşturdukları kliniko-patolojik değişimlerle ilgili yayınlanmış veri olmaması, sunulan bu çalışmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

GENEL BİLGİLER

Doğum periyodunu takip eden dönemde enfeksiyonların ortaya çıkışında bir çok faktör rol oynamaktadır. Bu bölümde, doğum öncesi annenin immunolojik durumu, beslenmesi ve çevresel etkilenimi ile birlikte, doğum sonrası yavru-anne ilişkisi, yavrunun henüz stabil olmayan savunma sistemleri incelenerek hastalıkların çıkışındaki katkıları irdelenecek, önemli viral hastalıklar değerlendirilecektir.

Yeni Doğanların İmmunolojik Durumları

Yeni doğan yavrular altı haftalığa kadar antikor üretemediklerinden bu dönemde antijenlere karşı korunmasız kalırlar. Anne sütü, ilk iki gün annenin sahip olduğu antikorları içerir ve bu nedenle “*kolostrum*” olarak adlandırılır. Yeni doğan yavrunun doğumdan sonra ilk 24 saatte mutlaka kolostrum alması önerilmektedir (2, 68). Yirmi dördüncü saati takiben yavrunun gastrointestinal sisteminin gelişmeye başlamasıyla birlikte alınan sütteki antikorlar absorbe edilmez, sindirilir (2). Yavrunun aldığı antikor miktarı, tüketilen süte ve annenin antikor seviyesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Anne doğuma yakın bir dönemde aşılansız ise; doğumu takiben yüksek antikor titresine sahip anne ve dolayısıyla sütünde, bunu istenilen sürelerde (ilk 24 saatte) tüketen yavrularında da yüksek maternal antikor titreleri oluşacaktır. Anne aşısız ya da immun yanıt zayıf geliştiğinde; anne ve sütünde düşük antikor titreleri oluşacak, buna bağlı olarak ta yavruda ki maternal antikor düzeyleri istenilen limitlerden daha düşük kalacaktır (2, 68-70).

Yetersiz anne immun yanıtı ya da sınırlı kolustrum tüketimi gibi nedenlerle maternal antikorların edinilemediği durumlarda, yavruların kendi non-spesifik savunma öğeleri aşılamanın başlayacağı altı haftalık döneme kadar enfeksiyonlara karşı etkin bir koruma oluşturamayacaktır. Diğer yandan, altı haftalıktan küçük dönemde uygulanan aşılamalarda; yavrunun yüksek maternal antikor titresine sahip olması, aşı ile edinilecek aktif bağışıklığın derecesini de olumsuz etkilemektedir. Bu durum maternal antikorların aşının immun sistemi yeteri kadar uyarmasını engellemesi ya da nötralize etmesi ile açıklanmaktadır (2, 69, 71, 72). Bu gelişim, yavruyu bir sonraki aşya kadar enfeksiyonlara karşı korumasız hale getirmektedir. İlk aşılama öncesi antikor titresinin belirlenmesi teorik olarak bu sorunun giderilmesine katkı sağlamakla birlikte pahalı ve pratik olmayan bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (69, 71).

Köpeklere uygulanan aşilar konusunda da çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Köpeklere uygulanan çok çeşitli aşilar mevcuttur. Univalan aşilar aşilanan hayvanı tek bir etkene karşı koruyan, polivalan veya multivalan aşilar ise birden çok etkene karşı koruyan modifiye canlı veya öldürülmüş aşilardır (2, 29, 71). Univalan aşilar her etkene karşı ayrı enjeksiyon gerektirirler. Multivalan aşilar immun sisteme ağır gelebilir ve yavruda immun supresyon oluşturarak hastalıkların oluşmasına zemin hazırlayabilirler (2). Ölü aşilar immun sistemi antikor oluşturma açısından stimule edemezken, modifiye canlı aşilar konakçı vücudunda çoğalırlar ve yüksek oranda antikor yanıt oluştururlar. Modifiye canlı aşilar vücudun etkeni yok edip yeterli korumayı sağlamasına kadar geçen sürede idrar, dışkı vb yollarla etkenlerin saçılmasına yol açarak diğer hayvanların, kuşların ve hatta insanların hastalanmasına neden olabilirler (2).

Köpeklerde Neonatal Ölümlerin Azaltılma Yolları

Köpeklerde ölü doğumlar ve neonatal yavru ölümlerinin oranı doğum kalitesi, doğmasal anormaliteler ve diğer bozukluklar gibi pek çok faktörlere bağlıdır. Neonatal ölüm oranı %9.2 ile %26 arasında değişim göstermekte olup, en çok ilk hafta içinde ortaya çıkmaktadır (2). Perinatal dönemde düzenli Veteriner Hekim kontrolü yavru ölümlerinin sıklığını azaltan önemli bir faktördür. Peripartum dönem de annenin kondisyonunun zayıf olması, güç doğum, doğmasal anormaliteler, genetik defektler, yaralanmalar, çevresel faktörler, beslenememe, paraziter ve enfeksiyöz hastalıklar neonatal ölümler ile doğrudan ilişkili durumlardır (73). Optimal bakım besleme ile yavruların maruz kalacağı çevresel faktörler, hastalıklar, yaralanmalar en aza indirilebilir. Etkin bir seleksiyon ve bilinçli yetiştirme ile genetik doğmasal hastalıklar ortadan kaldırılabilirler (2, 73).

Prenatal Bakım

Annenin Bakımı: Çiftleşme, annenin sağlık kontrolünün yapılması, yeterli aşılama ve parazit kontrolünün uygulanması, ovulasyon zamanlaması Veteriner Hekimlerin kontrolünde yapılmalıdır. Tam bir fiziksel muayene doğum ve neonatal bakım hakkında görüşülmesi klinik doğum incelemesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Rutin anthelmentik tedavi, transplasental veya transmamariyel yolla bazı parazit göçlerini engelleyemediğinde yavrular doğum sonrası ek tedaviye ihtiyaç duyarlar (73).

Oral Besleme

Gebelik tanısı konduktan hemen sonra annenin vücut kondüsyonu ve doğum beslemesine geçişe hazırlanmaya başlanmalıdır. En azından normal diyetle beslenen hayvanlar gebelik dönemi için özel olarak hazırlanmış diyetler ile beslenmeye başlanmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gebeliğin başlangıcında yapılan diyet değişikliğinin gebeliğin yarısından sonraki dönemde yapılabilecek değişiklikten daha etkili olduğu saptanmıştır (74). Diyet protein düzeyleri %27-34, yağ %18 ve karbonhidrat % 30 olup, dengeli vitamin ve mineraller içermelidirler (73).

Hastalığa Maruz Kalma

Gebeliğin son üç-dört haftası süresince anne sessiz, sakin bir ortamda hastalık etkenlerine maruz kalmayacak şekilde tutulmalıdır. Geç dönem abortuslar veya neonatal ölümler pek çok bakteriyel, viral veya paraziter nedene bağlı olarak oluşmaktadır (Tablo 1) (73). Gebeliğin son üç haftasında gebe hayvanın herpes virus'a maruz kalması geç dönem abortus veya yavrunun hayatının ilk 3 haftası içinde ölmesi ile sonuçlanır (3). Canine minute virus ise eğer anne gebeliğin 20-35 günü arasında enfekte olursa uterusu yavruyu enfekte edebilir. Deneysel olarak parvovirus tip-2 ile enfekte edilen yavrularda da miyokarditis gelişebilir, ancak bu durum doğal enfeksiyonlarda nadir olarak görülmektedir (75).

Tablo-1: Gebelikte ve neonatal dönemde ölümlere yol açan enfeksiyöz etkenler (50, 73)

Viral	Bakteriyel	Protozoal
Canine Minute Virus	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Toxoplasma gondii</i>
Canine Parvovirus tip 2	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neospora caninum</i>
Canine Herpesvirus	Beta hemolitik streptokoklar	
Canine Corona Virus	<i>Mycoplasma</i>	
Canine Distemper Virus	<i>Üreoplazma</i>	
	<i>Brucella canis</i>	

Canine distemper virus plesantayı aşabilir ve konjenital hastalık oluşturabilir (41). *Campylobacter* spp. lerin de abortuslara veya hasta yavrulara neden oldukları belirlenmiştir. Normal vaginal florada bulunan pek çok bakteriyel etken, mikoplazmalar veya üreoplazmalar yavruyu enfekte ederek septisemiye yol açabilirler (38, 49, 50, 73).

Köpeklerde *Toxoplasma gondii* ile doğal enfeksiyon çok nadir olmakla birlikte, deneysel olarak meydana getirilen enfeksiyonlar neonatal ölümlerle sonuçlanmıştır. Benzer şekilde *Neospora caninum*' un doğal transplacental insidansı bilinmemesine rağmen, deneysel olarak yapılan çalışmalarda miyokarditise yol açtığı saptanmıştır (38, 73).

Gebeliğin son 7-10 günü anneye sessiz sakin, temiz ve sıcak bir ortam hazırlanmalıdır. En ideali annenin bulunduğu kutunun yüzeyi pürüzsüz olmalı, dezenfektanlar ile temizlenmeli ve duvarlar yavrulara zarar vermeyecek şekilde olmalıdır (38, 49, 73).

Doğum

Köpek sahipleri köpeklerin normal doğum belirtileri hakkında bilgilendirilerek olası bir güç doğumun erken dönem belirtilerini fark edebilme anlamında hazırlıklı olmaları sağlanmalıdır (38). Uterus ve fetusun izlenmesi ile neonatal ölümler % 9.2 den % 2.5'a kadar düşürülmüştür. Bu bağlamda, uterus ve fetusun gözlenmesi doğum kalitesini ve doğmamış yavruların durumlarını, tanısal süreçte de olası güç doğumların ortaya konmasına katkı sağlamaktadır (73).

Neonatal Klinik, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

Neonatal bakım yavrunun çok küçük ve kırılgan olması nedeniyle Veteriner Hekimliğin en güç alanlarından birisidir (76). Klinik olgularda fizyolojik parametrelerde hızlı değişim yaşanması (Tablo 2), tanısal süreçte hekimin çabuk ve doğru karar vermesini zorunlu hale getirmektedir (77). Bu aşamada, klinik gözlem boyutunda değerlendirilen parametrelerin yanı sıra tanısal süreçte hekime katkı sağlayabilecek bazı hematolojik (Tablo 3) ve serum biyokimyasal değerlerde de (Tablo 4) değişimlerin olduğu hatırlanmalıdır; hasta verileri, ilgili dönemin referans değerleri ile karşılaştırılarak problem tanımlaması ya da çözümüne gidilmelidir (77). Alkalen fosfataz enzim aktivitesi ve fosfor miktarının yüksek, albumin, globulin, kolesterol ve kan-üre nitrogen (BUN) miktarının erişkin hayvanlara kıyasla düşük olması gibi biyokimyasal parametrelerde farklılıklar söz konusudur (73). Eritrosit sayısında, dolayısıyla hematokrit (PCV) değerindeki düşüklük neonatallerde erişkinlere göre rutin hematolojik parametrelerdeki en önemli farklılıktır. İdrar neonatallerde dilüedir ve glukozuri sık karşılaşılan bir durumdur. Neonatal yavrular çevresel stres, enfeksiyon ve malnutrisyona son derece duyarlıdır. Dört haftalık yaşa kadar termoregulator mekanizmaya sahip değildirler ve bu yüzden beden ısını en azından 36 °C de tutmak için ortam ısısı 27-32 °C olmalıdır. Hipotermi immunitiyi, bakımı ve

beslenmeyi olumsuz olarak etkilemektedir. Beden ısısı 35 °C'nin altında olan yavrular beslenmeden hemen önce ısıtılmalıdırlar (76).

Tablo 2: Neonatal köpeklerde referans fizyolojik değerler (77)

Yaş (gün)	Beden sıcaklığı °C	Kalp frekansı /dakika	Solunum sayısı /dakika	Optimum çevre sıcaklığı - °C
0-7	36±1	200-250	15-35	29-32
8-14	38	70-220	15-35	27
15-28	-	70-220	15-35	27
29-35	Erişkin değeri	70-220	15-35	21-24
>35	Erişkin değeri	70-220	Erişkin değeri	21

Tablo 3: Neonatal köpeklerde referans hematolojik değerler (77)

Parametre	0-3 gün Ortalama ± St.Dev	1-2 haftalık	2-4 haftalık	6 haftalık
PCV (%)	46.3 ± 8.5	33-52.5	27-37	34
Hgb (g/dl)	15.8 ± 2.9	14-17.5	8.5-11.6	9.59
RBC (x10 ⁶ /l)	4.8 ± 0.8	3.6-5.9	3.4-4.9	4.91
MCV (fl)	94.2 ± 5.9	89-93	78-83	ND
MCH (pg)	32.7 ± 1.8	28-30	23-25.5	ND
MCHC (g/dl)	34.6 ± 1.4	32	32	ND
WBC (x10 ³ /l)	16.8 ± 5.7	6.8-23	23-25.5	15

ND: Bilinmeyen veri

Tablo 4: Neonatal köpeklerde referans serum biyokimyasal değerler (77)

Parametre	6 haftalık	Parametre	6 haftalık
Total protein (g/l)	44.5	Üre (mmol/l)	1.2
Albumin (g/l)	26	Kreatinin (mmol/l)	36
Sodyum (mmol/l)	148	Kolesterol (mmol/l)	4.11
Potasyum (mmol/l)	5.3	ALP (IU/l)	130
Klor (mmol/l)	105	ALT (IU/l)	16
Fosfat (mmol/l)	2.96	CK (IU/l)	210
Kalsiyum (mmol/l)	3.53	Glukoz (mmol/l)	10

İmmunitenin Sağlanması

Hayatın ilk 10 günü tam olarak oluşmayan immunité yüzünden yavrular viral ve bakteriyel etkenlere karşı oldukça hassastırlar. Yeterli miktarda kolostrum içirilmesi pasif immunitéyi sağlayarak yavruları koruyabilir. Kolostral antikorların (immunglobulinler) barsaklardan emilimi doğumdan sonraki ilk 24 saatte maksimum düzeyde olmaktadır (2).

Neonatal Enfeksiyonlar ve Septisemi

Peritoneal boşluğa bakteriyel girişı önlemek ve kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla doğumu takiben göbek kordonu koparılıp iyot solusyonları ile yıkanmalıdır. Neonatal bakteriyel septisemi erken tanımlanamaz ve tedavi prosedürüne kısa sürede geçilemez ise hızla ölüm gelişebilir (76). Neonatal hayvanları septisemiye predizpoze kılan pek çok neden vardır. Bunlardan bazıları annede endometritis, güç doğum, yavru zarlarını yemesi, ampisillin kullanımı (resistant bakteriyemi nedeni), stres, düşük doğum ağırlığı ve düşük beden ısısıdır. Neonatal yavrularda septisemiye yol açan bakteriler *E. coli*, *Streptokoklar*, *Stafilokoklar* ve *Klebsiella spp.*'dir (73). Semptomlar non-spesifik olduğundan premortem tanı konması çok olup ani ölümler şekillenebilir. Septisemi ile ilgili olası bir klinik tabloda saptanabilecek bulgular kilo kazanımında azalma, emme refleksi kaybı, hematuri, persistent ishal, abdominal genişleme, ağrı ve ekstremitelerde soğumadır (73, 74, 76).

Neonatal Besleme

Neonatal yavrular çok az yağ rezervine sahip olmakla birlikte glukoz üretme kapasiteleri de oldukça sınırlıdır (76). Glikojen depoları doğumu takiben hızla azaldığından, olası bir açlık durumu hipoglisemik sendroma yol açabilir. Hipoglisemi sepsis, endotoksemi gibi durumlarda da ortaya çıkabilmektedir. Neonatal yavruların metabolik düzenleme mekanizmaları tam olarak gelişmediği için yavrulara dekstroz solusyonları verildiğinde hiperglisemi riskine karşı dikkatli gözlemlenmelidirler (76).

NEONATAL DÖNEMİN VİRAL ENFEKSİYONLARI

Bu dönemde önemli olan viral etkenler Tablo-1 de gösterilmiştir. Önemli ve yaygın olanların etyolojik ve epidemiyolojik özellikleri ile birlikte patogenezi ve klinik yansımaları, korunma ve tedavi yöntemleri özlü bir şekilde aktarılmıştır.

CANINE PARVOVIRUS ENFEKSİYONLARI

Parvoviridae familyası pek çok hayvan türünde şiddetli hastalıklara yol açan, tek sarmallı, en küçük DNA'ya sahip viruslardır (41, 49-52, 54). Virionun çapı yaklaşık olarak 18-26 nm'dir ve tamamen protein yapısındadır. Parvoviridae familyası iki subfamilyaya sahiptir. Bunlardan birincisi omurgalıları enfekte eden "*parvovirinae*" diğeri ise böcekleri enfekte eden "*densovirinae*" dir (51).

Parvovirinae subfamilyası Parvovirus, Eritrovirus ve Dependovirus olmak üzere 3 jenerasyona sahiptir. Parvovirinae subfamilyası evcil kuşlar ve insanlar da dahil olmak üzere pek çok hayvan türünde hastalık oluşturabilen ve tüm dünyada çok yaygın olan şiddetli hastalıklar ortaya çıkarabilen virusları içermektedir (30, 51, 52, 54).

Otonom olarak replike olabilen Parvovirus genusuna ait viruslar replikasyon için mitozun S fazı kuvvetli olan hücrelere ihtiyaç duyarlar, dolayısıyla mitoz bölünme yeteneği yüksek olan hücrelere affinite gösterirler (51). Evcil hayvanları enfekte eden pek çok parvovirus tespit edilmiş olup, canine parvovirus tip -1 ve tip 2, feline panlokopeni parvovirus, bovine parvovirus, mink enteritis virusu bunlardan öncelikli olanlarıdır (52). Bu viruslardan hepsi yeni doğan veya fetal hayvanlarda ölüme yol açabilmektedir. Bu bağlamda, neonatal dönem ve bu dönemi takip eden yaşlarda köpeklerde özellikle canine parvovirus tip 1 ve tip 2'nin önemi giderek artmaktadır (50, 51, 53). İlk olarak 1960'lı yılların sonlarında sağlıklı köpeklerin dışkılarından izole edilen MVC (canine parvovirus tip-1) uzun yıllar non-patojen bir suş olduğu düşünülmüş ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla (3, 14, 27, 59) yeni doğan yavrular ve fetus için ölümcül bir hastalık yapan etken olduğu saptanmıştır.

Parvovirus genusunda kemirgenlerde etkili olan ve fare minute virus- rat parvovirus'u olarak adlandırılan viruslar da mevcuttur (78, 79). Eritrovirus genusu nispeten yeni viruslardır ve insan parvovirus B 19'u bu grupta yer almaktadır. B 19'a ek olarak bazı primatlarda görülen simian parvovirus ve rhesus parvovirusu da bu grup içinde yer almaktadır (30). Bu viruslar eritroid projenitor hücrelerde replike olurlar ve eritrositlerde geçici baskılanmaya yol açarlar (51). İnsanlarda kan hücrelerinin yaşam sürelerinin azalması nedeniyle oluşan genetik temelli hemolitik hastalıkların kökeninde B19 parvovirus enfeksiyonunun varolduğuna inanılmaktadır. Ayrıca bu virus plesantayı geçerek fetusu enfekte edebilmekte ve bazen hidrops fetalise yol açmaktadır. B 19 parvovirus enfekte yetişkinlerin yarısında oluşan geçici poliartropatinin nedenidir (51,52).

Parvovirinae subfamilyasının üçüncü genusu olan dependovirusların pek çok izolatları adenoviruslarla ilişkilidir ve bu yüzden bu viruslar “adeno ilişkili viruslar” olarak adlandırılmıştır (51).

Virionun Özellikleri

Parvovirus virionu basit yapılu bir oluşumdur ve VP1, VP2 ve VP3 proteinlerinden oluşmuştur. Linear tek zincirli yapıda DNA'ya sahiptir (51). MVC, canine parvovirus tip-2, feline panlokopeni parvovirus, fare minute virus, insan B19 gibi parvovirusların kristal yapıları belirlenmiş ve bunların birbiri ile çok yakın ilişkili oldukları saptanmıştır (56). Canine parvovirus'lar yapısal özellikleri ilk belirlenen parvoviruslardır. Major kapsid proteini olan VP2, 60 kapsomer içermektedir. VP2'nin üç boyutlu yapısı diğer virusların kapsid proteinleri ile benzer özellikler göstermektedir. Ana yapısal motif sekiz zincirli antiparalel β tabakasıdır. Kapsid yüzeyinin loops formu doku affinitesi, tür seçimi, reseptöre bağlanma, antijenik özellikler gibi virusun biyolojik özellikleri ile ilgilidir (51). Son sekiz yılda feline panlokopeni parvovirus, MVC ve rekombinant B 19 virusun yapıları da belirlenmiştir. Ancak B 19'un kristallerinin sadece 0.8 nm olması nedeniyle pek çok ayrıntı saptanamamıştır (51). Bu yapılar genel olarak CPV'un yapısına çok benzemekle birlikte bazı temel farklılıklar da mevcuttur. Parvoviruslar 4600-6000 nükleotid içeren tek zincirli DNA'ya sahiptirler. İkozahedral kapsidin yapısı nedeniyle virus dış etkilere son derece dayanıklıdır. Bu yapıyla viruslar yüksek ısıya (50 °C ve 30 dk) ve pH değişikliklerine (pH: 3-11) dirençlidir. Ancak yüksek pH'da (>11), formalin ve ultraviyole radyasyon ile inaktive olurlar (50, 51, 54).

DNA Genomu

Parvovirus DNA genomunun iki önemli özelliğinden söz edilmektedir; tek zincirli DNA molekülüne sahip olması ve her iki ucunda terminal kıvrımların bulunmasıdır. Pek çok parvovirusun DNA'sı tamamen düzenlidir ve genom boyutu yaklaşık 5 kilobazdır. Minute virusun DNA'sı 5.084 baza sahiptir. Parvovirus genomunun major kısmı virusun soldan sağa transkripsiyonunu sağlayan iki büyük açık okuma penceresi (ORF's) içerirler. Bu bağlamda sol yarım yapısal olmayan (NS) veya Rep proteinlerinin DNA şifresini içerirken sağ yarım ise viral kapsid proteinlerinin (VP) şifresini içermektedirler. Gen dizilişindeki oluşan değişiklikler prometer sayısı ile ilişkilidir. B 19 parvovirus tek promotere sahipken minute virus iki prometer kullanmaktadır. Minute virusun major proteinini P4 ve P38 prometerleri birlikte şekillendirirler (51).

Sol ORF's parvovirusların NS proteinlerinin şifrelendiği yerdir. MVC iki NS proteine sahiptir. Büyük olan 80k Da proteini (NS1) replikasyon ve gen dizilimi için gereklidir. Daha küçük yapıda olan NS2'nin görevi tam olarak belirlenememekle birlikte viral patogenezis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51, 54).

Parvovirusların Tarihçesi

Parvovirusların varlığı 1900' lu yılların başında saptanmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında kedilerde epidemik olarak enteritis, panlökopeni ve konjenital serebral ataksi ile seyreden bir hastalık tanımlanmıştır (80, 81). 1920'li yıllarda özellikleri saptanmaya başlanan bu virusa feline distemper, feline enteritis gibi isimler verilmiştir (80). 1947 yılında rakunlarda bu virusa bağlı olarak gelişen yeni bir hastalık belirlenirken, etkenin feline parvovirus (FPV) ile de benzer yapıda olduğu ortaya konmuştur. Mink enteritis virus'u (MEV) 1940'lı yıllarda Kanada'da Ontario bölgesinde epidemik salgınlara yol açan bir virus olarak belirlenmiştir. FPV ve MEV 1960'lı yıllarda doku kültürlerinde izole edilebilmiş, böylece virusların çoğalmaları için mitotik aktivitesi yoğun olan hücrelere ihtiyaç duydukları anlaşılmıştır (80).

Canine Parvovirus ilk olarak 1978 yılında yeni bir patojen olarak ortaya çıkmış ve bu yıllarda başta Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya kıtası olmak üzere dünyanın pek çok yerinde endemik salgınlara yol açtığı rapor edilmiştir (50, 51, 54). Serolojik çalışmalarla (82) CPV'un Avrupa'da ilk olarak 1974 yılında salgınlara yol açtığı ortaya çıkmıştır.

Canine minute virus ilk olarak 1960'lı yılların sonlarında sağlıklı köpeklerin dışkılarında identifiye edilmiştir (59). Yapılan son çalışmalarda (3, 18, 19, 21, 22) MVC'un neonatal veya fetal ölümlere, enteritis ve solunum yolu problemlerine yol açtığı tespit edilmiştir.

1980 yılında Aleutian hastalığı olarak bilinen ve kronik immun kompleks hastalığı meydana getiren yeni bir parvovirus belirlenmiştir. Son olarak seksenli yılların başında insanlarda şiddetli hastalıklara yol açtığı belirlenen parvovirus B 19 tanımlanmıştır (51).

Coğrafik ve Mevsimsel Dağılım

CPV, MVC, FPV gibi virusların aşılama çalışmalarına rağmen tüm dünyada oldukça yaygın olduğu ve endemik salgınlara yol açtıkları bilinmektedir (52). Serolojik çalışmalar köpeklerde MVC'un Amerika Birleşik Devletleri'nde hala serolojik ve/veya klinik düzeyde problem olduğunu göstermiştir (83). Buna paralel olarak, İtalya, Kore, Japonya

ve diğler kıtalarda ki pek çok ÷lkede de yaygınlığı ortaya konmuştur (7, 14, 63-68). CPV ile yapılan mevsim araştırmalarında hastalığa en çok yaz aylarında rastlanıldığı, ayrıca hastalığın insidansının seronegatif yavrularda diğlerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (39). Bu bağlamda, MVC'un mevsimsel duyarlılığı ile ilgili önemli veriler bulunmasa da, özellikle CPV-2 nin her mevsim gör÷lmekle birlikte daha çok ilkbahar dönemlerinde epidemiler yaptığı bilinmektedir (39, 50, 52).

Konakçı Dağılımı

Bu virusların konakçı dağılımları oluşan klinik hastalıkların izlenmesi ile ortaya konmuştur. Tüm olası konakçılar Carnivora türündendir ve pek çok farklı virus pek çok büyük-küçük kediler dahil olmak üzere Canidae familyasını etkilemektedir (15, 51, 84, 85). Bu türlerin içinde Asya rakun köpeğı, kutup tilkisi, kızıl tilki ve mink gibi hayvanlar yer almaktadır. MVC şu ana kadar sadece evcil köpeklerde belirlenmiş olup konakçı dağılımı hakkında çalışmalar devam etmektedir (15, 51, 84-86).

Virusun Çoğalması ve Vücuda Giriş

Bu viruslar hayvanlarda belirli dokularda çoğalma yeteneğine sahiptirler. Bu tür viruslar kedi kökenli hücre kültürlerinde çoğalırken, yalnız CPV ve MVC köpek hücre kültürlerinde üretilebilmektedirler. Hızlı bölünme yeteneğine sahip hücreler bu virusların çoğalmasında önemli yer tutmasına rağmen, bu özelliğe sahip her hücrede virus gelişimi şekillenmemektedir (51, 54). Minute virus için muhtemel hücreler yüzey reseptorleri çok fazla olan hücrelerdir. Bu reseptorlerin oluşumları veya doğaları hakkında tam olarak bilgi bulunmamakla birlikte reseptorlerin sialik asit içerdikleri bilinmektedir. Yüzey reseptorleri B lenfositler tarafından tanınmazlar. Konakçı hayvan sınırlanması da kapsidde şekillenen pek çok mutasyon sonucu oluşur. Diğler hücrelerde transkripsiyon olabilir ancak DNA replikasyonu oluşmaz. Minute virus'larda NS2 doku spesifitesi çok önemli bir rol oynamaktadır (51).

Serolojik İlişkiler ve Farklılıklar

Genetik çalışmaları temelinde VP1 ve VP2 genleri arasında %2'lik bir farklılık bulunması, doğadaki FPV, MEV ve rat parvovirus gibi viruslar arasında büyük benzerlikler olduğunu göstermektedir (30, 51, 52, 56, 81, 87, 88). Hemaglutinasyon

inhibisyon (HI) ve serum nötralizasyon gibi serolojik testler sonucunda birbiriyle yakın ilişkisi olan parvovirusların, birbirinden ayrılması çok güçtür (30, 56, 79, 89). Dikkatli ve kontrollü bir şekilde yapılan HI ve plak nötralizasyon testleri sonucunda bazı farklılıklar saptanabilir ancak bu farklılıklar diagnostik amaçlarla kullanılacak derecede öncelikli değildir. Bununla birlikte monoklonal antikor analizi ile CPV izolatlarının diğer viruslardan ayrımı yapılabilmektedir (51, 90). Tüm CPV izolatlarında en az bir tane epitop bulunurken diğer viruslarda bulunmaması önemli bir farklılık olarak değerlendirilmektedir. DNA analizleri ve monoklonal antikor testleri ile kutup tilkilerinden izole edilen virusların FPV ve MEV ile çok benzer yapıda oldukları saptanmıştır (51).

CPV ile yapılan ilk çalışmalarda (27, 80) virusun CPV tip-1 ve CPV tip-2 olarak iki serotipi olduğu; hastalığın bilinen klasik formundan CPV tip-2'nin sorumlu olduğu, CPV tip-1'in ise non-patojenik bir suş olduğu sanılmaktaydı. İlk olarak 1967 yılında sağlıklı köpek dışkılarından izole edilen canine minute virusun yapılan saha çalışmalarında köpekler için patojen olabileceği saptanmıştır (27, 59, 80). 1970'li yılların sonunda CPV tip-2 köpeklerde yüksek mortaliteli salgınlara yol açarak önem kazanmış, yapılan çalışmalarla da bu klinik oluşumun iki antijenik varyanttan ileri geldiği ortaya konmuştur. Son yıllarda virusun yeni bir varyantı CPV tip-2c saptanmıştır (7, 88).

İlk olarak 1979 yılında Almanya'da saptanan CPV tip-2a varyantı, 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Danimarka ve Avustralya'da da belirlenmiştir (51). Diğer antijenik varyant olan CPV tip-2b ise 1984 yılında tanımlanmış ve 1988 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde virusun izole edilen predominant suşu olarak tespit edilmiştir (52). CPV tip-2a ve -2b kapsidlerindeki bir veya iki epitopun reaktivitesi nedeniyle ilk tespit edilen virustan farklıdır. Ayrıca virus tipindeki değişiklikler virusun kedilerdeki bulunma oranı ile ilişkilidir. İlk saptanan CPV kedilerde replike olmazken daha sonra saptanan CPV-2a ve -2b kedileri enfekte edebilmekte ve klinik hastalık oluşturabilmektedir (24, 91).

Epidemiyoloji

CPV, FPV ve MEV'leri enfekte hayvanların dışkılarında yüksek oranda bulunup feka-oral yolla taşınırlar. İnaktivasyona karşı oldukça dayanıklıdır ve farklı çevresel ortamlarda aylarca canlılıklarını sürdürebilirler. Enfeksiyonu atlatan ve iyileşen hayvanlar yaşam boyunca reenfeksiyonlara karşı dirençli kabul edilirler. İmmun durumu yeterli olan hayvanlardan doğan yavrularda annelerinden aldıkları maternal immunité ile koruma

altındadırlar. Aşılama yavruları koruyabilmektedir ancak erken aşılama immunitiyi bloke de edebilir (31, 51, 71).

Viruslar çok hızlı bir şekilde, çok farklı coğrafik alanlara yayılabilmektedirler. CPV'nin 1978 yılında meydana getirdiği ilk önemli salgında, virusun kedi ve köpeklerde birkaç ay içinde Avustralya ve Yeni Zelanda'yı da içine alan geniş bir coğrafik dağılımda bulunması bu görüşü destekler niteliktedir. Bununla birlikte epidemiyolojik olarak antijenik varyasyonların oynadıkları roller hakkında henüz yeteri kadar bilgi söz konusu değildir (14, 92).

Patojenite

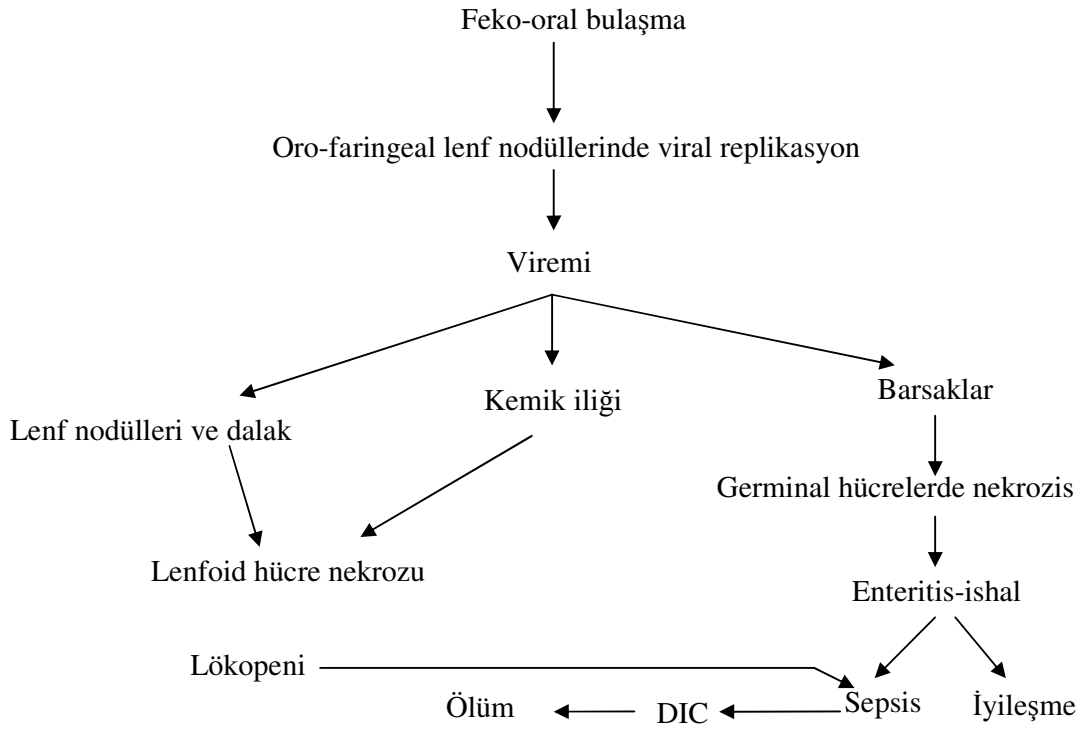
CPV ve benzeri virusların doğal konakçılardaki varyasyonları tam olarak belirlenmemiştir (30, 93). Bununla birlikte değişik konakçılardaki viruslar farklı konakçıları enfekte ettiklerinde farklı virulanslar gösterebilmektedirler. Örneğin minklerde FPV replike olabilmesine rağmen enterik hastalığa yol açmazken MEV izolatları şiddetli enteritise yol açarlar (51). CPV ve FPV'nin attenué edilmiş halleri virusların doku kültürlerinde pasajları ile elde edilirler. Virusların attenué olması ile sonuçlanan viral faktörler tam olarak belirlenmemiş olup, bu attenué fenotiplerin patobiyolojik temelleri de yeteri kadar bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı attenué edilmiş aşı CPV virusları dışkıda az miktarda bir titre meydana getirebilirler ki bunun nedeninin intestinal epiteliyal hücrelerde oluşan replikasyon olduğu sanılmaktadır (52).

Enfeksiyonun Klinik Özellikleri

Canine minute virus ile enfekte yavrularda klinik belirti görülmeden 1-3 haftalıkta ani ölüm şekillenebilir. Nekropsilerde genel olarak solunum sistemi problemleri ve değişen şiddette gastrointestinal sistem bulguları saptanabilir. Barınaklarda ölü yavru bulunma olasılığı ile birlikte, kurtulan yavrularda anoreksi, hafif-şiddetli solunum problemleri, emme zorluğu ve ishal gibi belirtiler görülür (3). MVC ile transplasental enfeksiyonlarda fetal ölüm ve abortların gözlenmesi, etkenin doğum periyodu için ne kadar önemli bir patogen olabileceğini yansıtmaktadır (18, 19, 60). Enfeksiyonunda doğal bulaşma yolunun parvovirus tip-2'de olduğu gibi (Şekil 1) oral yolla olduğuna inanılmaktadır. CPV-2'nin oluşturduğu lezyonlarla karşılaştırıldığında barsakların genel bütünlüğünde önemli bir değişim şekillenmez. Viral pnömoni sıklıkla gelişen klinik bir tablodur ve bronşiyal epitellerde aşırı inklüzyon cisimcikleri ile karakterizedir. Neonatal dönemde

görülebilecek diğer patolojiler de timik ödem ve atrofi, lenfadenopati ve yumuşak dışkılamadır. MVC tanımlanan neonatal olguların %50' sinde dispne belirlenmiş; letharji, ishal, solunum stresi ve viral myokarditis ile ilişkili ani ölümler de bu yavrularda belirlenen temel klinik bulgular olmuştur (3, 18, 19).

Gebe dişiler gebeliğin 25-30. günlerinde oro-nasal veya intravenoz yolla deneysel olarak enfekte edildiklerinde fetal resorbsiyon ve abortusla sonuçlanan transplacental enfeksiyon şekillenmiştir. Gebeliğin ortalarına doğru (30-35. günlerde) enfekte olan annelerden doğan yavrularda anasarka ve miyokarditis gelişebilir. Bu gelişimi doğrulayan doğal yolla oluşan ve yavrularda miyokarditise yol açan iki doğal olgu rapor edilmiştir (94). İsveç, Almanya ve İtalya'da da MVC'a bağlı doğal enfeksiyonlarda yavru ölümleri ve abortuslar görülmüştür (38, 95). Bu bulgulara rağmen, MVC'nin köpeklerdeki hastalık oluşturabilme potansiyeli üzerinde daha çok çalışma yapılması gerektiği belirtilmektedir. MVC'ye bağlı gelişen hastalığın patogenezi ve klinik önemi daha tam olarak anlaşılammıştır, ancak mevcut bilgiler ışığında bu virusun neonatalarda ölüme yol açan, doğmasal kayıplara da neden olan bir hastalık oluşturduğu, dolayısıyla patojen olduğu söylenebilir. Fetusun resorbe olduğu dönemde annede çok sayıda antikör olması nedeniyle virus izolasyonu son derece güçtür (3).



Şekil-1: Canine parvovirus (CPV-2) enfeksiyonunun patogenezi (96)
DIC: Yaygın intravaskular koagülasyon

CPV-2 enfeksiyonları klinik olarak myokarditis ve enteritis formlarına yol açmaktadır (27, 49-54, 75, 87, 97). Myokardiyal yetmezlik genellikle neonatal yavrularda oluşurken, intrauterin olarak antikor transferindeki yetersizlik ve doğumu takiben yeterince kolostral antikorların alınmaması bu formun ortaya çıkışına predispozisyon hazırlamaktadır. Bu dönemde CPV-2 bölünme hızı ya da mitotik aktivitesi yüksek olan kalp kası hücrelerine yerleşerek kalp yetmezliği şekillendirebilir, ani ölüm nedeni olabilir. Buna benzer olgular önemli klinik belirti vermemekle birlikte, oluşan myokardiyal hasar ya da kalp yetmezliği ancak nekropsi sırasında belirlenebilmektedir (75, 94). CPV-2'nin myokardiyal formunun 1980'lerin başlarında görülmeye başlandığı, ancak günümüzde bu tablonun etkin aşılama çalışmaları nedeniyle nadiren meydana geldiği bildirilmektedir (75).

Enteritis formunda oluşan ilk klinik belirtiler anoreksi, depresyon, letarji ve ateş gibi non-spesifik bulgulardır (27, 49-52, 54, 75, 87, 97) Etkilenen yavrularda 24-48 saat içinde başlayan kusmayı, daha sonra kanlı olabilen ishal takip etmektedir. Enterik parazit, çevresel stres, düşük antikor titresini ve humoral bağışıklıkta oluşan problemler, etkilenen yavrularda enterik formun şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. Şiddetli dehidrasyon, protein kaybı, sekonder enfeksiyonlar ve immün yanıt oluşumunun engellenmesi hızlı bir şekilde şok ve ölüm gelişimine yol açabilmektedir. CPV-2 enfeksiyonu pratikte görülen septik şok, endotoksemi ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) oluşumlarının en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Hasta yavrular dramatik olarak kötüleşirler ve etkili müdahale uygulanmadığı takdirde de hızlı ölüme yaklaşırlar (41, 50, 92, 98).

Tanı

MVC'nin tanısı diğer hastalıklarla karıştırılabilme olasılığı nedeniyle oldukça güçtür. Oluşturduğu klinik tablo pek çok viral ve bakteriyel etkenin oluşturduğu tablo ile benzerlik göstermektedir. Gelişen solunum yolları problemleri canine distemper virus ile enfekte hayvanlarda şekillenen tablo ile karışabilir. Bu durum gelişen ishal ve kusma tablosunun CPV-2 ile enfekte hayvanlarla karışmasına benzer. Abortus oluşan erişkin hayvanlarda ise abortusun şekillenme süresi ve diğer belirtiler canine distemper virus enfeksiyonuna benzer özellikler göstermektedir. Tanı için rutin laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi de yeterli olmamaktadır. Kesin tanı için serolojik testlerin yapılma zorunluluğu mevcuttur.

MVC ile ilgili ticari kitlerin olmaması nedeniyle tanı zordur (51). Spesifik antikorların mevcut olduğu laboratuvarlarda immunofloresans ve immunokimyasal yöntemler kullanılarak virus izole ve tanımlanmaktadır (20). Ölü yavrulardan yapılan histopatolojik doku incelemelerinde ince barsak epiteliyal hücrelerinde ve bronşiyal hücrelerde viral inklüzyon cisimcikleri saptanabilir (51).

CPV-2 enfeksiyonlarında oluşan klinik ve hematolojik değişimler adenovirus ve coronavirus'un meydana getirdiği değişimlere göre daha belirgin ve kalıcı olmaktadır. Klinik olarak ateş ya da hipotermi, kalp ve solunum sayılarında artış ve kapiller dolum süresinde uzama; hematolojik olarak ta hemakonsantrasyon veya anemi ile birlikte belirgin lökopeni ve trombositopeni saptanabilmektedir. Endotoksemi ile komplike olgularda Şekil 1'de görüldüğü gibi yaygın intravaskular koagülasyon (DIC), kanama defektleri ve ölüm gelişebilir (96). MVC'nin aksine CPV-2'nin tespitinde pratikte kullanılacak ticari testler mevcuttur (89). Bunlar şüpheli hayvanın dışkıdaki CPV partiküllerini tespiti için dayalı çabuk sonuç veren testlerdir. Bu testlerde yanlış negatif sonuç, test antijenlerinin kanlı ishaldeki serum nötralize antikorlara bağlanması sonucu oluşabilir. Yanlış pozitif sonuçlar ise aşılmayı takiben uygulanan testlerde ortaya çıkmaktadır (99, 100). Hemagglütinasyon (HA), virus izolasyonu, latex agglütinasyonu gibi diğer testler üniversite veya gelişmiş laboratuvar ortamında uygulanabilen testlerdir. Dışkıda viral partikülleri belirlemede uygulanabilen bir test olan PCR yöntemi, diğer yaygın testlerle karşılaştırıldığında dışkıda daha az oranda viral partikül bulunmasına rağmen, virüsü tespit edebilecek özelliktedir (101). Bu duyarlılık sayesinde ELISA'daki yanlış negatif sonuç ihtimalleri azaltılabilir. CPV ilk salgınlara neden olduğu dönemlerde IgM ve IgG tespiti ilk olarak kullanılan yöntemlerdir. Buna göre; yüksek IgM titresine rağmen düşük IgG titresine akut CPV tanımlanmaktaydı (51).

Tedavi

Evde Uygulanabilecek Tedavi

CPV'nin tedavisinde ana amaç destekleyici tedavidir (41, 46, 50). Her türlü gıda alımı 12-24 saat süresince gastrointestinal kanalın dinlenmesi amacıyla kısıtlanır. Kusma mevcut ise su alımı da sınırlandırılır. Daha sonra as miktarda sıvı ve gıda ile beslenmeye başlanılır. CPV semptomatik tedavisinde gastrointestinal ilaçların kullanımı hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Motilite düzenleyiciler dikkatle kullanılmalıdırlar. Antikolinergik antidiarheal ilaçlar gastrik atoni veya ince barsaklarda ileus ile tıkanmaya yol açabilirler.

Sentetik opioidler ve narkotik analjezikler intestinal sıvı akımını azaltarak ishal ile kaybedilen sıvı miktarını azaltsalar da motiliteyi yavaşlattıkları için bakteriyel üremeye ve bunun sonucunda bakteriyel toksinlerin sindirim kanalından emilimlerine neden olabilirler. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ishalin süresini ve şiddetini azaltma da en etkili bileşimin bizmuth subsalisilat içeren ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu ilaçlar oral olarak köpeklerde güvenle kullanılmaktadırlar. Ancak tüm bu ev uygulamaları ile birlikte hastanın iki üç günde bir veteriner hekim tarafından kontrol edilmesi şarttır (44, 46, 50).

Hospitalize tedavi

1-Sıvı Tedavisi

Evde tedavisi aşırı sıvı kaybı veya şiddetli ishal yüzünden uygun olmayan yavrulara intravenöz yolla sıvı verilmesi gerekmektedir (48, 50). Şiddetli hasta olan yavruların evde tedavisi başarılı olmamaktadır. Şiddetli dehidrasyon, hipoperfüzyon kusma ve ishal nedeniyle sıvı kaybının devam ettiği vakalarda deri altı sıvı verilmesi yeterli olmamaktadır. Dehidre veya lökopenik yavrularda deri altı sıvı uygulanması bölgesel enfeksiyonlara neden olabileceği için de sakıncalıdır (46).

Uygulanacak sıvı tedavisinde seçilecek ilk sıvı laktatlı ringer gibi dengeli elektrolit içeren sıvılar olmalıdır (44, 48, 50, 96). Sıvının uygulanma hızı ve dozu, hastanın durumuna göre belirlenmelidir. Hipovolemik şokta olan hastalarda sıvı replasmanı mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilk birkaç saatte uygulanmalıdır (44). Dehidre olan ancak şokta olmayan hastalar 6-24 saatte rehidre edilebilirler. Deri altı veya intraperitoneal sıvı uygulamaları sekonder gelişen vasokonstriksiyon nedeniyle sıvının emilemeyeceği için uygulanmazlar. Perfüzyon tekrar normale döndükten sonra sıvı verilme hızı 4-10 ml/kg/saate düşürülür. İdeal olanı sıvı verilme planının kan gazları ve serum biyokimyasal analizler temelinde belirlenmesidir (44). Kusma, anoreksi ve ishali devam eden yavrularda kas zayıflığı, paralizis, sindirim kanalı ileusu, kardiyak aritmiler ve poliüri ile sonuçlanan hipokalemi gelişebilir. Hipokalemi gelişmesini önlemek amacıyla sıvılara potasyum klorid eklenmelidir. Verilecek potasyum miktarı hastalığın şiddetine göre hesaplanır ancak 0.5mEq/kg/saat'in üzerindeki dozların kalp fonksiyonları üzerine olumsuz etkiler oluşturduğu rapor edilmektedir (44, 46, 98).

Hipoglisemi CPV enteritisinde gelişebilen ikinci en önemli problemdir (50). Şiddetli kusması olan yavrularda birkaç gün süreyle kısıtlanan enteral besleme, klinik

hipogliseminin gelişim nedeni de olabilir. Bu amaçla rehidrasyonu takiben %2.5-%5 Dekstroz solusyonları dengeli elektrolit solusyonları ile birlikte kullanılmalıdır (44).

CPV enteritisinde şiddetli protein kayıplı enteropati gelişir (44, 49, 50). Hastada serum albumin düzeyi 2gr/dl veya total protein 4g/dl'den düşük ise Veteriner Hekim'ler protein olmayan sentetik kolloid sıvıları (dextran, hydroxyethylstarch vb) 20 ml/kg/gün doz ile uygulanabilirler. Kolloidler sıvı tedavisine eklenirse kristaloid sıvıların dozu %40-60 oranında azaltılmalıdır (44, 46).

CPV enteritisinde kan ürünlerinin kullanımı tam olarak açıklığa kavuşmuş bir durum değildir (44). Tam kan ürünleri hemorajik ishalleri hastalarda uygulanmış; 10 ml/kg dozda hastanın hematokrit değeri 4-6 saat içinde %10 oranında artış göstermiştir. Kan ürünlerinin kullanımı aneminin durumu, taşipnö, femoral nabzın durumu gibi kriterler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilir. Plazma transfüzyonu da CPV enteritisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu tür plazma ürünleri albumin, immunglobulinler gibi proteinleri içerirler ve bu proteinler viral partiküllerin dolaşımından uzaklaştırılmasında önemli roller oynamaktadırlar (44, 46, 48, 49, 98).

2-Antibiyotik kullanımı

CPV enteritisinde mukozal bariyerin hasara uğraması ve oluşan şiddetli nötropeni geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerin kullanımını zorunlu hale getirmektedir (48, 50, 102). Ancak unutulmamalıdır ki kullanılan antibiyotikler toksin salınımını arttırabilir ayrıca sistemik yangısal cevabın gecikmesine neden olabilirler. Aynı zamanda antibiyotikler kanlı ishallerle sonuçlanan *Clostridium perfringens*'in barsakta aşırı üremesine de neden olabilirler. Tüm bu koşullarda hafif veya orta şiddetli hastalığa sahip ve belirgin nütrofilisi olmayan hastalara yoğun ve agresif bir antibiyotik tedavisine gerek yoktur (44, 50). Eğer antibiyotik tedavisi mutlaka uygulanması gerekiyorsa o zaman oral yol yerine parenteral yolla uygulanmalıdır. Bu tarz hastalarda kusma, ishal, barsak motilitesi bozuklukları oral yolla alınan ilacın emilimini olumsuz yönde etkiler ve beklenen etkinin gerçekleşmemesi ile sonuçlanır. Beta-laktam antibiyotikler (ampicillin, 22 mg/kg) aminoglikozidler ile (gentamisin, 6 mg/kg) veya enrofloksasin (2,5-5 mg/kg) ile kombine olarak kullanılırlar. Aminoglikozidlerin renal yetmezliğe yol açabildikleri için dikkatli şekilde rehidrasyon sağlandıktan sonra kullanılmaları önerilmektedir (44, 50). Ayrıca gelişme çağında olan yavrularda enrofloksasin kıkırdak anormalliklerine yol açabilir.

3-Antiemetik Uygulaması

Antiemetikler şiddetli kusma olan durumlarda oldukça gerekli ilaçlardır (44, 46, 50). CPV enteritisinde başlıca kullanılan antiemetikler klorpromazine (0.5 mg/kg, sc-im, 4x1) ve metoclopramide (0,2-0,4 mg/kg, im-sc, 3-4x1)'dir. Klorpromazine dehidre hayvanlarda hipotansiyona yol açacağından dikkatli kullanılmalıdır. Metoklopramid CRTZ'nu inhibe eden, üst sindirim kanalının kasılmalarını düzenleyen ve özefagal sfinkterin kasılmasına neden olan bir dopaminerjik antagonist ilaçtır. Ayrıca bir 5-HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron (0.1-0.15 mg/kg, iv, 1-2x1) periferel ve merkezi olarak kusmayı baskılayan, inatçı kusma olaylarında kullanılan bir ilaçtır (44).

4-İmmunoterapi

CPV enteritisine sahip hastalarda kemik iliğindeki hemapoetik progenitör hücrelerin yıkımına bağlı olarak lökopeni şekillenir (44). Buna bağlı olarak barsaklardaki nötrofil yanıt gecikir. Lökopeni nedeniyle bakteriyel üreme ve sepsisemi belirtileri ortaya çıkar ve bu durum mortaliteyi artırır.

Granulosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) kemik iliği stromal hücreler, endotelial hücreler, makrofajlar/monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen bir sitokindir ve depolardan granulosit salınımı, nötrofil maturasyon süresi kısalması ve granulopoiesis uzamasına neden olur (103). Sağlıklı hayvanlarda tek doz rekombinant insan G-CSF uygulaması ile 12-24 saat sonra hem nötrofil hem de total lökosit sayısında artış oluşur. Hasta köpeklerde rekombinant insan G-CSF kullanımı kemoterapi ve radyasyon ilişkili nötropeni gibi durumlarda başarıyla kullanılmaktadır (44, 103). Şiddetli lökopenili vakalarda G-CSF kullanımı araştırılmaktadır.

5-Enteral-Parenteral Besleme

CPV'li hastalarda uzun süre anoreksi, kalori alım azlığı, protein kayıplı enteropati şekillenir (44, 46). Protein kaybı hipoalbuminemiye neden olur; bu durum beslenme intoleransı, multiple organ disfonksiyonu ve mortalite artışına neden olur. Enteral beslemenin mukozal bütünlüğün korunmasına ve bakteriyel üremenin önlenmesine yararlı olduğu bilinmektedir. Enteral besleme enjektörle veya naso-gastrik sonda ile uygulanabilir (46). Parenteral besleme de tedavide başvurulabilecek bir yöntemdir. Periferel venlere yerleştirilen kateterler ile parenteral besleme solusyonları uygulanır (44, 50).

6-Proflaksi

Tarihsel olarak incelendiğinde parvovirus salgınlarını kontrol altına almak oldukça güçtür (44, 46). Virus dış ortama oldukça dayanıklıdır ve oda ısısında 6 aydan fazla canlılığını koruyabilir, köpekler, köpek malzemeleri veya insanlar vasıtasıyla kolaylıkla yayılabilir (46). Barınak ortamında tüm yüzeylerin kuvvetli dezenfektanlar ile muamele edilmesi gerekmektedir. Dezenfeksiyon çalışmalarından daha önemlisi her köpeğin uygun protokol ile aşılma altına alınmasıdır (37). Serum antikor titreleri immunité ile doğrusal ilişkilidir, düşük titreli hayvanlar sistemik olarak hasta olmamakla birlikte dışkıları ile virus saçarlar (46). Yetersiz maternal antikor seviyesi immunizasyonun en önemli aksama noktasıdır. Etkili bir aşılama maternal antikor titresi ve kullanılan aşırıya bağlıdır. ELISA, indirekt immunofloresans antikor (IFA), hemagglütinasyon inhibisyon (HI) gibi pek çok yöntemle gebe köpeklerde ve yavrularda CPV antikor titresi belirlenebilir (89). Bu testler aktif immunizasyon gerektiği durumlarda ve aşının ne kadar etkili olduğunun belirlenmesinde kullanılırlar. HI antikor titresinin belirlenmesi CPV antikorlarının miktarı açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Antikor titresi $\leq 1:80$ olan yavrular hastalıktan şüphelidirler ve immunizasyona ihtiyaç duyarlar. Maternal antikorlar aracılığıyla oluşan immunitéde antikor titresi $\geq 1:80$ dir (37, 90).

Uygulanan aşının tipi de oluşturacağı immunizasyonun başarısına etki eder. Son zamanlarda kullanılan aşilar yüksek titreli kanin orjinli düşük pasajlı CPV aşilarıdır (3, 77). Yüksek titreli terimi aşının içerdiği virus miktarını, düşük pasajlı terimi ise virusun virulansının düşürülmesi için farklı dokularda geçirdiği süreyi belirtir. Maternal antikor arası dönemde yüksek titreli düşük pasajlı aşilar daha uygundur (Tablo 5). Aşı üreten firmaların bildirdiğine göre aşı sonrası reaksiyon gelişme ihtimali %1'den düşüktür (3). Oluşabilecek reaksiyonlar hafif hipersensitivite reaksiyonları ile sınırlıdır ve yüzde şişlik, lokal yangı ve kızarıklık gibi bulgulara sahiptir. Modifiye canlı aşilarla aşilamadan birkaç gün sonra dışkıda viral partiküller saptanabilir. İnaktive edilmiş feline panlökopeni ve CPV aşiları CPV bağışıklığında kullanılabilirler. Bu aşilar 6 aylık yaşa kadar enfeksiyona karşı korurlar ve yeterli immun yanıtın oluşması için 3-4 hafta arayla iki enjeksiyon yapılması gerekmektedir (44, 71).

Genelde kabul edilen aşılama prosedürü 6-8 haftalık yaşta başlayarak köpekleri her 2-3 haftada bir 16-18 haftalık yaşa gelene kadar aşılama ve bunun her yıl tekrarlanmasıdır (31, 71). Yüksek riskli ırklarda tam koruma sağlamak için 20 haftalık periyotta son aşilamayı takiben titre kontrolü yapılarak bir aşı daha yapılabilir. İlerleyen Teknolojik gelişmelerin paralelinde Gupta ve arkadaşları (104) canine parvovirus VP2 geni içeren

recombinant plasmidlerin DNA aşısı olarak enfeksiyondan korunmada kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tablo 5: Köpeklerde önerilen önemli viral aşılar ve uygulama zamanları (77)

Antijen	Aşılama Yaşı	Aşı Tekrarı	Öneriler
Distemper (MLV)	2-3-4 aylık	Yılda bir	Tüm köpeklere uygulanmalı
Parvovirus (MLV)	2-3-4-5 aylık	Yılda bir	Tüm köpeklere uygulanmalı Ayrıca 5. ay da bir tane daha yapılması
Parvovirus (ölü)	2-3-4-5 aylık	Yılda bir	Tüm köpeklere uygulanmalı Ayrıca 5. ay da bir tane daha yapılması. Aşı reaksiyonu oluşmaz; gebelere de uygulanabilir
Coronavirüs (ölü)	6 haftalık yaşta başla; 2-3 hafta arayla 12. haftaya kadar tekrarla	Yılda bir	Hastalığın görüldüğü bölgelerde uygulanır.

MLV: Modifiye canlı aşı

CANINE CORONAVİRUS ENFEKSİYONLARI

Canine coronavirus (CCV) köpeklerde sporadik enteritise yol açmaktadır (5, 54). Günümüzde CCV enfeksiyonu köpekler için patojen, ancak yapısı tam olarak anlaşılammış bir virus olarak kabul edilmektedir. Virus tanımlandıktan sonra bazı ülkelerde enzootik olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir (5). Farklı ülkelerde yapılan seroprevalans çalışmalarında (5) değişen oranlarda sonuçlar elde edilmekle birlikte; yapılan bir çalışmada (28) sağlıklı köpeklerde seropozitiflik % 45’iken, ishallerde köpeklerde % 61 bulunmuştur. Seropozitiflik oranının köpeklerin yaşam şartları ile yakından ilgili olduğu belirtilmektedir (5, 105).

Etyoloji

Canine coronavirus grup-I coronavirus familyası içerisinde yer almaktadır (5, 28, 53, 54). CCV izolatları arasındaki antijenik farklılıkların saptanması, kısmen bağışık olan köpeklerin diğer izolatlarla da enfekte olabileceğini düşündürmektedir. Bu antijenik çeşitliliğin mutasyonel özellik ve genetik rekombinasyonlar sonucu oluştuğuna inanılmaktadır (49, 50, 53).

Patogenez

Her yaştaki köpeklerde görülmekle birlikte neonatal yavrularda klinik enfeksiyonun gelişme olasılığının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (5, 50, 53). İlk bilgiler CCV'nin hafif veya orta şiddetli, öldürücü olmayan bir hastalığa neden olduğu şeklindedir (5, 49, 50, 96). Hastalık doğal olarak feko-oral yolla bulaşmaktadır. Hasta köpekler 6-9 gün süresince dışkıları ile virus saçarlar, bu süre bazı yavrularda uzayabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda (28, 50, 53) viremi ve generalize enfeksiyon ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Oral alımı takiben iki gün sonra CCV duodenal villilerin üst 2/3 bölümünde görülmesi CPV enfeksiyonları ile zıtlık oluşturmaktadır. Bu patolojik farklılığın CPV'un direkt olarak ince barsak intestinal kript hücrelerini tahrip etmesinden ileri geldiği bildirilmiştir (49, 50, 53, 96). Deneysel çalışmalar (28, 49) hastalığın parvovirus ile birlikte kombine seyrettiğinde (dual enfeksiyon) her iki virusun tek başlarına yaptıkları hastalıktan daha şiddetli bir hastalık tablosu oluşturduğunu göstermiştir (41, 49, 50, 96).

Klinik Bulgular

İnkubasyon süresi kısa olup, hastalığın 1-3. günlerinde kusma, ishal gibi gastro-intestinal sistem bulguları ön plana çıkar (11, 49, 50, 96, 98). Hastalık son derece bulaşıcıdır. Dışkı mukoid karakterli olup, bazen kanlıdır. Yavru köpeklere hastalık sürecinde sıvı tedavisi uygulanmasına rağmen, dehidre, anorektik ve depresif kalabilmektedirler. Beden sıcaklığındaki artışın da ancak komplike olgularda görüldüğü rapor edilmiştir (11, 49, 50). Parvovirus enfeksiyonuna göre, ilk bir kaç günde daha hafif kusma sekilenmekte, ancak daha uzun süreli ishal (3-4 hafta) görülebilmektedir. Diğer viruslar, bakteriler veya parazitlerce oluşturulan sekonder enfeksiyonlar hastalığın süresini uzatabilmektedirler. Genelde birkaç hafta içinde hastalığın spontan olarak ta iyileşebildiği rapor edilmektedir (41, 49, 50). CCV'de mortalitenin genelde düşük, ancak neonatal yavrularda yüksek olduğu bildirilmektedir (28, 50, 96).

Hastalığı atlatan yavruların serum antikor titreleri düşük olmakla birlikte CCV'ye karşı re-enfeksiyonlara dirençlidirler. Hastalık ortaya çıkan barınaklardaki yavruların maternal antikor seviyelerinin düşük olması sadece birkaç hafta korunabilmelerine olanak sağlamaktadır (28, 41, 49, 50).

Tanı

Klinik görüntüsüne bakarak diğer etkenlerce oluşturulan enteritis vakalarından (parvovirus, bakteriyel enteritis, parazitler, zehirlenmeler ve non enfeksiyöz ishal) ayırmak oldukça güçtür (5, 49, 50, 105). Kesin tanı için laboratuvar desteğine gereksinim duyulmaktadır. Elektron mikroskobu diagnostik açıdan en önemlisi kabul edilmektedir (13, 49, 50, 96, 103, 106).

Profilaksi

Hastalıktan korunmanın en etkili yolu enfekte köpekler veya onların sekresyonları ile temasta bulunmamaktır (28, 49, 50). Kalabalık ortamlar, temiz olmayan bakım koşulları, eğitim sırasında oluşan stress gibi çevresel faktörler de klinik hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Enfekte olan bir barınaktan virusun eliminasyonu oldukça güçtür. Hastalığı atlatan hayvanların reenfeksiyonlara karşı dirençli olmakla birlikte bu bağışıklığın süresi bilinmemektedir (54). CCV'ye karşı kullanılan aşılar inaktif CCV aşılardır (28). Laboratuvar ve saha çalışmalarına rağmen etkileri tam olarak belirlenmemiştir (49, 50, 53, 77).

CANINE HERPESVİRUS ENFEKSİYONU

Etyoloji ve Epidemiyoloji

Canine herpesvirus (CHV) ilk olarak Carmichael ve arkadaşları (3) tarafından yeni doğan yavrularda fetal hemorajik hastalık etkeni olarak tanımlanmıştır. Virus Avrupa'nın pek çok ülkesinde izole edilmiş, köpeklerde endemik salgınlara yol açtığı belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla (3, 108, 109) genital hastalıklara neden olduğu ileri sürülmüştür. Bulaşmada oronasal ve vaginal yollar etkindir (50, 96, 108, 109). Serolojik çalışmalar enfekte bölgelerdeki köpeklerin %30'nun pozitif olduğunu göstermiştir (9).

Patagenez ve Klinik Belirtiler

Canine herpes virus enfeksiyonu yavrunun 1-2 haftalıktan büyük olduğu durumlarda asemptomatik olarak gelişmekte ve genellikle immunitesi zayıf neonatal yavrular için öldürücü olmaktadır (3, 108). Yeni doğanlarda hastalığın süresi 1-3 gün olup; anoreksi, dispne, abdominal palpasyonda ağrı, inkoordinasyon ve sarı-yeşil dışkı gibi belirtiler saptanabilmektedir. Seröz veya hemorajik nasal akıntı ile beraber mukoz membranlarda peteşiler görülebilir. Beden sıcaklığında artış şekillenmez (41, 50, 96).

İnkubasyon periyodu yaklaşık 6-10 gündür ve etkilenen yavrularda 2-3 haftalıkta hastalık aniden görülür. Ölüm birkaç gün ile bir hafta arasında oluşur. Canine herpesvirus solunum sistemi hastalığı olan köpeklerin tracheasından diğer enfeksiyöz ajanlarla birlikte (*B. bronchiseptica*, canine distemper) izole edilmesine rağmen, ciddi bir solunum sistemi problemine yol açmadığı düşünülmektedir (96).

Proflaksi

Avrupa'da bir çok ülkede ölü aşılar kullanılmakla birlikte uzun dönem korunmada istenen düzeyde yararlı görülmemektedirler (Tablo-5). Bu süreçte attenuue canlı aşılar geliştirilmiş ancak ticari olarak henüz kullanıma hazır hale getirilmemişlerdir (77). İnterferon indukleyici olarak avian pox virus uygulanması ise yeni bir uygulamadır ve CHV hastalığına karşı non spesifik immunité gelişmesini sağlamaktadır. Ancak bu yöntem yeterince denenmemiş ve kullanımını hala tartışmalıdır (3).

Tedavi

Antiviral tedavi belki yaşamı uzatabilir, ancak kalp ve merkezi sinir sistemindeki hasarlar irreverzibildir (41, 50). Enfekte annelerden üretilen immun serumların neonatal yavrular enfeksiyona maruz kalmadan önce 1-2 ml enjekte edilmesi yararlı bir yöntem olarak görülmektedir (96).

CANINE DİSTEMPER ENFEKSİYONU

Etyoloji ve Epidemiyoloji

Canine distemper virusu (CDV) morbillivirus'ların bir üyesi olup (48, 50), tek serotipli olarak kabul edilir (50, 54). Tüm dünyada yaygın ve geniş konakçı dağılımı olan bir virustur (15, 48-50, 110-113). Tüm yaştaki köpekleri enfekte edebilmesine karşın, neonatal yavrular en önemli hedeflerdir. Enfekte hayvanlar klinik belirti olmaksızın tüm vücut sıvıları ile virusu yayabilirler (54). Solunum sekresyonları virusun yayılmasında en önemli yoldur. CDV enfeksiyonu geçirip iyileşen köpekler hayat boyu hastalığa dirençli hale gelirler (49, 50).

Patogenezi

Havadaki virusların inhale edilmesi ile solunum sisteminde enfeksiyon gelişir, lokal lenf yumrularına daha sonra da tüm lenfatik dokulara yayılır. Erken dönemde

korunamayan hayvanlarda virus sindirim, solunum, üriner ve merkezi sinir sisteminin yüzey epitelyumlarına taşınır (50, 96, 113, 114).

Klinik Bulgular

CDV'ye bağlı olarak gelişen hastalık, etkenin yerleştiği doku veya organa göre klinik semptomlar ortaya çıkarır. CDV enfeksiyonlu köpeklerin %50'sinde herhangi bir belirti görülmediği ya da hafif bir klinik seyir olduğu ileri sürülmüştür (50). Hastalığın sindirim, solunum, deri, konjunktivitis ve ensefalitis olmak üzere 5 farklı klinik formu bulunmaktadır. İshal, kusma gibi gastro-intestinal şikayetler, CPV-2 ile oluşan enfeksiyonlara benzerlik göstermektedir (50, 96, 114). Solunum formunda oluşan mukopurulent göz-burun akıntısı, trahea-bronşitis ve bronkopnömoni bulguları parvovirus tip-1 ile enfekte olan yavrulardaki klinik tablo ile benzerlik göstermektedir. Gastrointestinal ve/veya solunum sistemi problemleri genellikle sekonder enfeksiyonlar şeklinde gelişebilmektedir (96, 111).

Tanı

Klinik görünüm parvoviral enteritisi ve CCV enfeksiyonu ile karışabilmektedir. Kesin tanı için rutin hemogram ve laboratuvar testleri de yetersiz kalmakta, serolojik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır (6, 50). Pek çok akut olguda lenfopeni ve trombositopeni saptanabilir (44, 50). Akut vakalarda viral antijenler veya inklüzyon cisimcikleri vajinal smear, bronşiyal yıkama, idrar sedimenti veya beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilebilir. Elektron mikroskobu ile dışkıda viral partiküller saptanabilir. Subakut/kronik olgularda ise bu test negatif olarak sonuçlanabilir; ancak, bu sonuç CDV olasılığını ortadan kaldırmaz (50). CDV spesifik antijenlerin BOS'nda saptanması distemper için patognomoniktir, ancak saptanamaması etkenin olmadığı anlamına gelmez (114).

Tedavi

Spesifik olarak etkene yönelik antiviral ilaçlar bulunmamaktadır. Hastalığının tedavisi non-spesifiktir. Sindirim veya solunum kanalında sekonder bakteriyel enfeksiyonun gelişme olasılığı yüksek olduğu için antibiyotik tedavisi uygulanır (50). İshal sonucu dehidrasyon gelişen hastalara sıvı replasmanı uygulaması tedavinin en önemli basamağıdır (96). Nörolojik bulguların tedavisi pek başarılı değildir. Sinirsel belirtiler progresif ve iyileşme şansı az ise, ötenazi uygulanabilecek en iyi yöntemdir (41, 49, 50, 114).

Proflaksi

Aşılama yolu ile oluşturulan immunizasyon distemper korunmasında şu an için en önemli yoldur (Tablo 5). Modifiye canlı aşularla aktif immunizasyon uzun süreli koruma sağlamakla birlikte hastalığın son 35 yılda kontrol altında tutulmasında önemli rol oynamıştır (114).

GEREÇ VE YÖNTEM

1- Materyal

Bu çalışmanın materyalini Ocak-Mart 2003 döneminde U. Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniği'ne genel kontrol veya aşılama prosedürü amacıyla getirilen, farklı yaş, ırk ve cinsiyetten 100 adet sağlıklı, 100 adet de klinik şikayetleri bulunan toplam 200 adet köpek oluşturdu.

2-Olguların seçimi

Rutin klinik ve laboratuvar muayeneleri temelinde 1-12 ay yaş aralığında herhangi bir hastalık belirtisi olmayan olgular sağlıklı köpek grubunu (n=98) oluştururken, öncelikle ishal, kusma ve öksürük gibi gastrointestinal ve solunum sistemi problemlerine sahip olgular (n=95) da hasta köpek grubunu oluşturdu. Bir yaşından büyük, geçmişlerinde abort bilgisi olan (n=5) ve olmayan dişi köpekler (n=2) de hasta ve sağlıklı köpek gruplarında değerlendirildiler.

3-Örnek Toplanması ve Analizler

Rutin klinik muayenelerde anamnez bilgilerinin alınmasını takiben, klinik parametrelerin kontrolü tekniğine uygun olarak (115) yapıldı. Klinik olarak beden sıcaklığı, kalp ve solunum frekansları, mukoza ve konjunktiva muayeneleri, kapillar dolum süresi, periferel nabız kalitesi, tracheal palpasyon ve eksternal lenf yumrularının palpasyonu gerçekleştirildi.

Laboratuvar analizlerinde rutin hematolojik muayene ile birlikte dışkı örneklerinde parazit varlığı araştırıldı. Kan örnekleri, hemogram için antikoagülanlı (EDTA, Becton Dickinson vacuteiner system, Belgium) tüplere alınarak, kısa süre içerisinde otomatik kan sayım cihazı (Serono diagnostic, system 1999, Pennsylvania, USA) ile total lökosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), hematokrit (Hct), hemoglobin (Hgb), ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume-MCV), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin-MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration-MCHC), trombosit (PLT) sayısı ve ortalama trombosit volümü (MPV) yönünden değerlendirildi. Formül lökosit değerleri MayGrünwald-Giemsa bileşik boyama tekniği ile mikroskopik olarak belirlendi.

Biyokimyasal ve serolojik analizler için alınan antikoagülansız kan örnekleri (10 ml, Becton Dickinson vacuteiner system, Belgium), kısa sürede santrifüj (3000 rpm) edildi. Elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda -20 °C’de endolf tüplerinde muhafaza edildi. Serum biyokimyasal analizlerde geniş profil değerlendirmesi tercih edildi. Bu amaçla otomatik biyokimyasal analiz cihazı (Aeroset, Abbott) kullanılarak glukoz, üre, kreatinin (Crea), total protein (TP), albumin ve globulin düzeyleri belirlendi. Lipid profili olarak kolesterol (chol), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-chol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-chol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserid (Tg), enzimatik profil olarak alanine aminotransferase , aspartate aminotransferase , alkalin fosfatase , kreatinin phosphokinase ve lactate dehydrogenase, elektrolit profili olarak ta sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve magnezyum (Mg) düzeyleri tespit edildi.

Alınan dışkı örnekleri olası gastrointestinal parazitlerin varlığını ortaya koymak için rutin olarak uygulanan natif muayene yöntemi ile mikroskop altında (x10) incelendi. Ayrıca, endolf tüplerine konan dışkı örnekleri (n=60) CPV-2 ile ilgili serolojik analizler için derin dondurucuda -20 °C’de muhafaza edildiler.

Bu çalışmanın serolojik testleri daha önceki çalışmalarda detaylandırıldığı gibi (27, 49, 50) indirekt immün floresan (IF) ve hemaglutinasyon inhibisyon test yöntemi ile İtalya’nın Bari Üniversitesinde (Dept. of Health & Animal Welfare, Faculty of Veterinary Medicine, University of Bari, Italy) gerçekleştirildi. Testlerin önemli basamakları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

MVC’nin belirlenmesi amacıyla etken doku kültürlerine ekildi, 37 °C’de 48 saat virusun üremesi beklendi. Virus üretme vasatı dökülüp, hücre yüzeyi fosfat buffer saline (PBS) ile yıkandıktan sonra ortama şüpheli serum ilave edildi (37 °C, bir saat inkübasyon). Hücreler PBS ile tekrar yıkandı, yıkanmış hücreler üzerine konjugat eklendi ve bir saat nemli ortamda (37 °C) bekletildi. Sonuçlar floresan mikroskopta kontrol edilip değerlendirildi.

Antijen ya da antikor saptayabilen IF testinde kullanılan konjugat, bir canlı türüne ait antikorlara karşı hazırlanan anti-globulinlerin floresan bileşikleriyle bağlanması ile hazırlanır. Hemaglutinasyon inhibisyon reaksiyonu ise virusun hemaglutinasyon yeteneğinin spesifik serum ile ortadan kaldırılması esasına dayanır. Bu test ile bilinen bir serum yardımıyla şüpheli bir antijen veya bilinen bir antijen yardımıyla şüpheli serumdaki antikorlar teşhis edilebilir. Bu testte şüpheli serum log₂ tabanına göre sulandırıldı, takiben eşit hacimde sulandırılmış olan, bilinen virustan ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında

(37⁰C, 45 dakika) inkubasyona bırakıldı. Her göze virus + serum toplamı kadar %0,5'lik eritrosit süspansiyonu ilave edilip (oda sıcaklığı, 2 saat) değerlendirilmeye alındı. Yorumlama aşamasında; hemaglutinasyonun meydana gelmesi, bilinen virusla eritrositin birleştiğini gösterir, dolayısıyla şüpheli serumda bilinen virusa spesifik antikor yoktur yaklaşımı temel alındı.

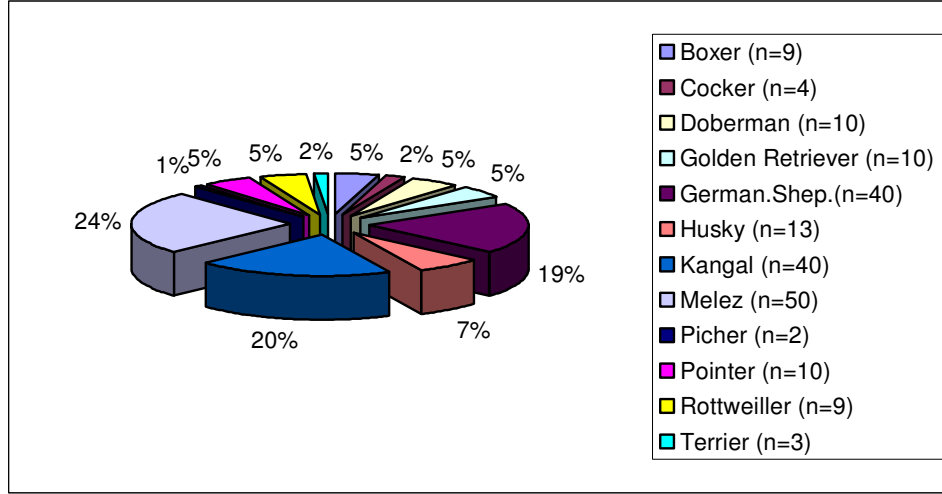
4-İstatistik Analizler

Bu çalışmanın verileri bilgisayar ortamında istatistik programı (Sigma stat version 2, GmbH, Germany) kullanılarak analiz edildi. Grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve normalite testi, non-parametrik veriler için de Kruskal-Wallis ve one-way ANOVA on Ranks testleri uygulandı. Demografik (yaş ve cinsiyet) değerlendirmeler ki-kare testi ile yapıldı. P<0,05 değeri istatistiki olarak önemli kabul edildi. Grafikler Excel programında (Microsoft XP) oluşturuldu.

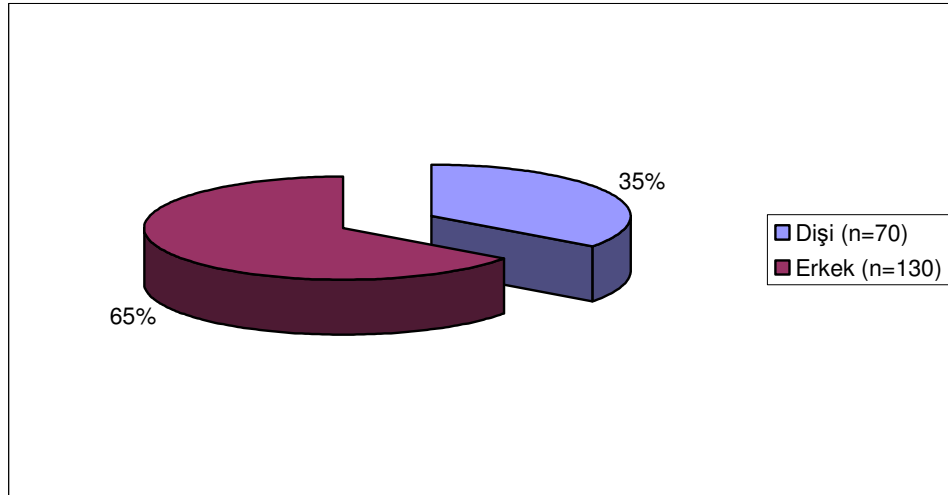
BULGULAR

Bu çalışmanın materyalini oluşturan köpeklerin ırk özellikleri irdelendiğinde en fazla örnek melez ırk köpeklerden (n=50), daha sonra kangal (n=40) ve kurt köpeklerinden (n=40) toplanmıştır (Tablo-6). Köpeklerin genel olarak 70 adeti dişi, 130 adeti de erkekti (Tablo-7).

Tablo 6: MVC yönünden test edilen köpeklerin (n=200) ırklara göre dağılımları



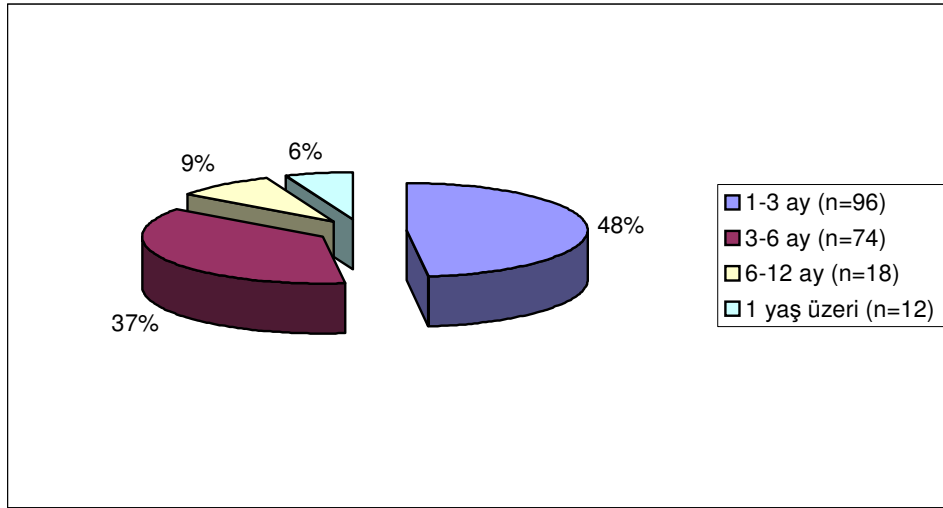
Tablo 7: MVC yönünden test edilen köpeklerin (n=200) cinsiyet dağılımları



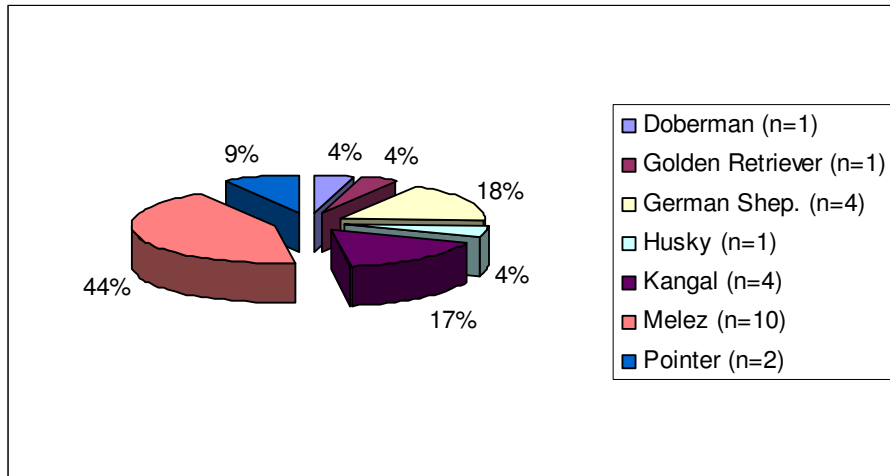
Tablo-8’de de MVC yönünden test edilen toplam materyalin yaş dağılımı verilmiştir; 1-3 aylık dönemi, 3-6 aylık dönem izlemektedir.

Serolojik test sonuçları MVC yönünden 23 olgunun (%11,5) pozitif olduğunu; bunun 18’nin (%9,5) klinik bulgulu köpeklerden, 5’nin (%2,5) de sağlıklı köpeklerden oluştuğunu göstermiştir. Tablo-9’te görüldüğü gibi MVC seropozitif olgular öncelikle melez, German shepherd ve Kangal ırklarıdır.

Tablo 8: MVC yönünden test edilen köpeklerin (n=200) yaş dağılımları

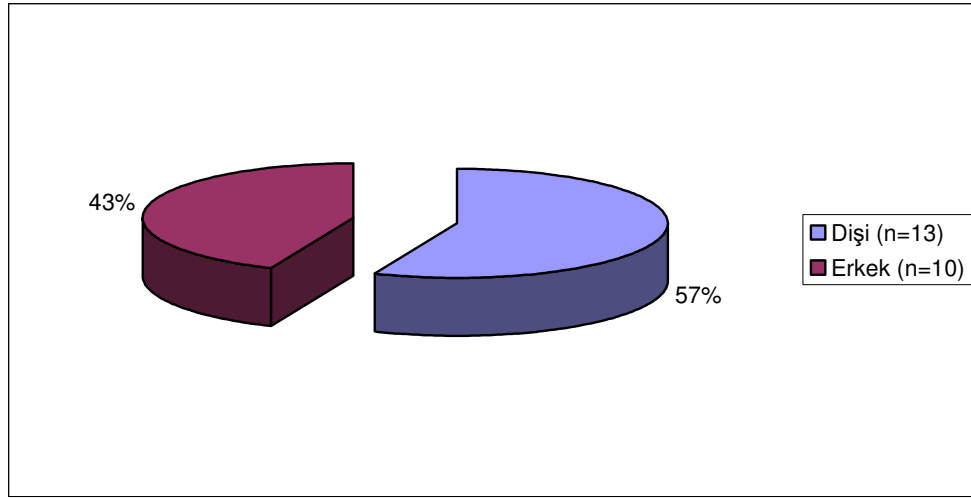


Tablo 9: MVC pozitif köpeklerin (n=23) ırklara göre dağılımları

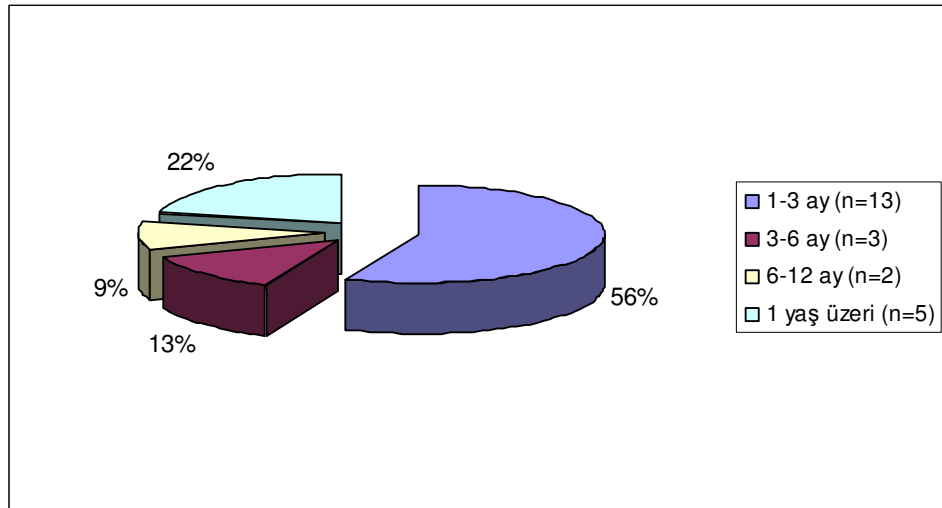


Tablo 10'da da MVC'li olguların cinsiyet sayıları verilmiştir. Buna göre MVC dişilerde daha yüksek oranda (%57) seropozitif bulunmuştur (P=0,025). Tablo 11 de gösterildiği gibi MVC neonatal dönem olgularında öncelikli (P=0,05) belirlenmiş (n=13), bunu sırasıyla birbirine yakın değerlerde olmakla birlikte 1 yaş ve üzeri, 3-6 ay ve 6-12 aylık yaş grupları izlemiştir.

Tablo 10: MVC pozitif köpeklerin (n=23) cinsiyetlerine göre dağılımları



Tablo 11: MVC pozitif köpeklerin (n=23) yaşlarına göre dağılımları



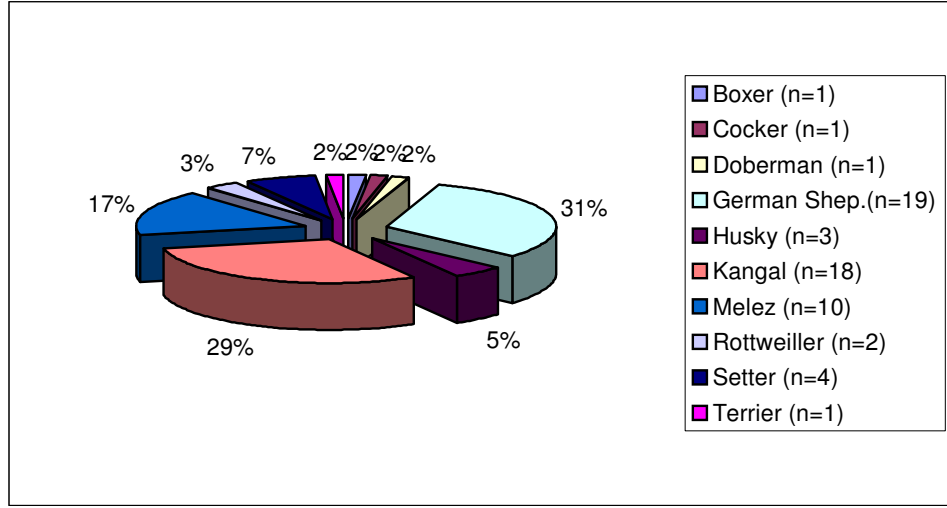
MVC pozitif olguların bazılarında önem sırasına göre enteritis + tracheabronşitis kompleksi (n=5), abortus (n=5), tracheabronşitis (n=3), hemorajik gastroenteritis (n=2), gastritis (n=1), lenfosarkoma (n=1) ve pyodermadan (n=1) oluşan klinik problemler belirlenmiş olup (Tablo 12), diğer olgularda (n=5) herhangi bir anormalliğe rastlanmamıştır.

Tablo 12: MVC pozitif köpeklerde (n=18) saptanan klinik problemler

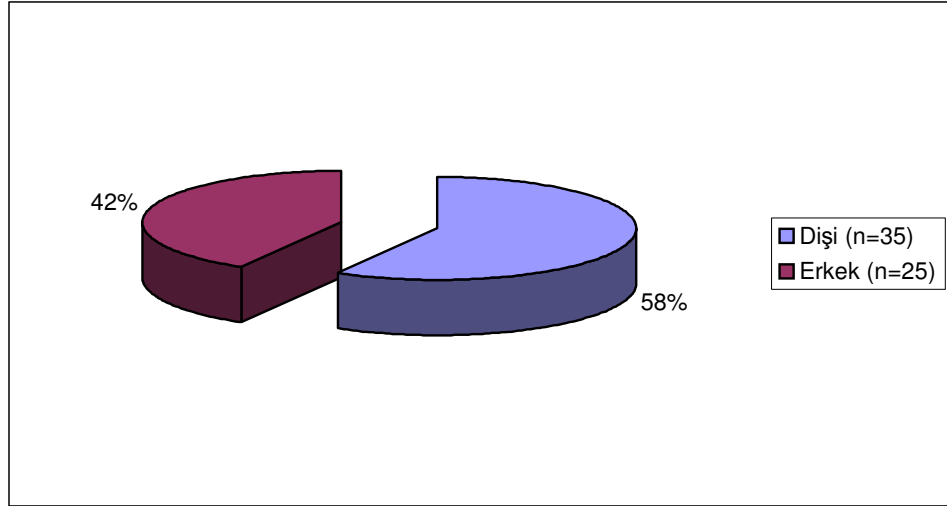
İrk	Klinik problem
Doberman	Abort
German Shepperd	Enteritis + Tracheabronşitis
German Shepperd	Enteritis + Tracheabronşitis
German Shepperd	Enteritis + Tracheabronşitis
German Shepperd	Hemorajik Gastroenteritis
Golden retriever	Abort
Kangal	Hemorajik Gastroenteritis
Kangal	Tracheabronşitis
Kangal	Lenfosarkoma
Melez	Enteritis + Tracheabronşitis
Melez	Enteritis + Tracheabronşitis
Melez	Gastritis
Melez	Pyoderma
Melez	Abort
Melez	Abort
Melez	Abort
Pointer	Tracheabronşitis
Pointer	Tracheabronşitis

Tablo-13, 14 ve 15'te sırasıyla CPV-2 yönü ile analiz edilen olguların ırk, cinsiyet ve yaş dağılımları verilmiştir. Tablo-13'de görüldüğü gibi CPV-2 yönünden incelemeye alınan olguların önceliğini kliniğine getirilme potansiyelleri doğrultusunda German shepherd, Kangal ve melez köpekler almıştır. Bu çalışmanın materyali temelinde CPV-2 enfeksiyon şüphesi, dişi köpeklerde (%58) erkeklere göre (Tablo-14), 1-3 aylık dönem de (n=33) diğer yaş adönemlerine göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (Tablo-15).

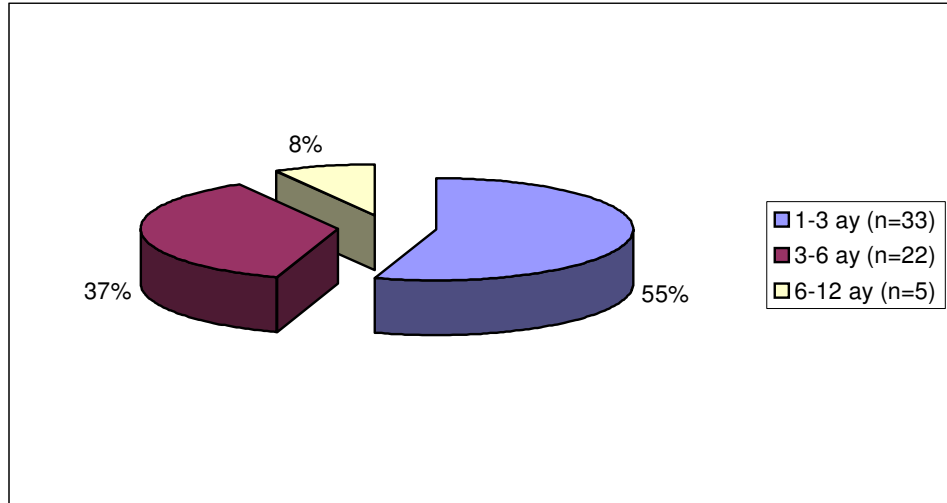
Tablo 13: CPV-2 yönünden analiz edilen köpeklerin (n=60) ırk dağılımları



Tablo 14: CPV-2 yönünden analiz edilen köpeklerin (n=60) cinsiyet dağılımları

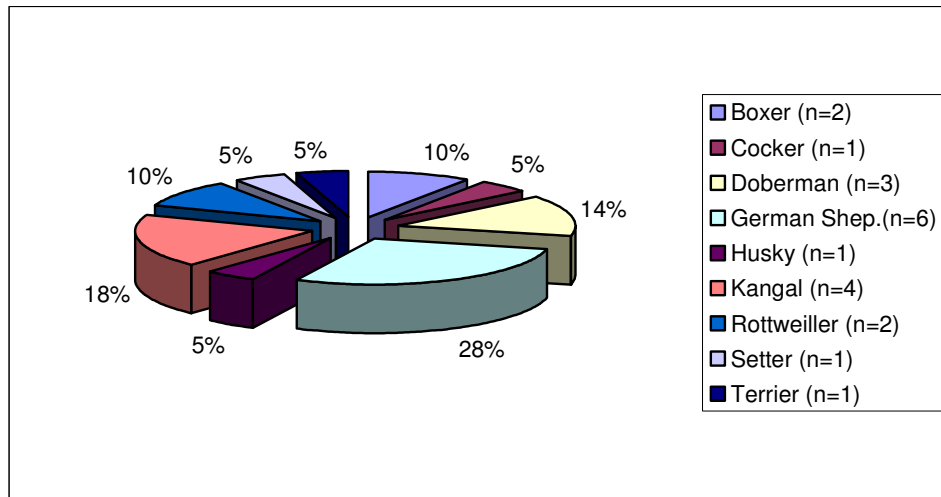


Tablo 15: CPV-2 yönünden analiz edilen köpeklerin (n=60) yaş dağılımları

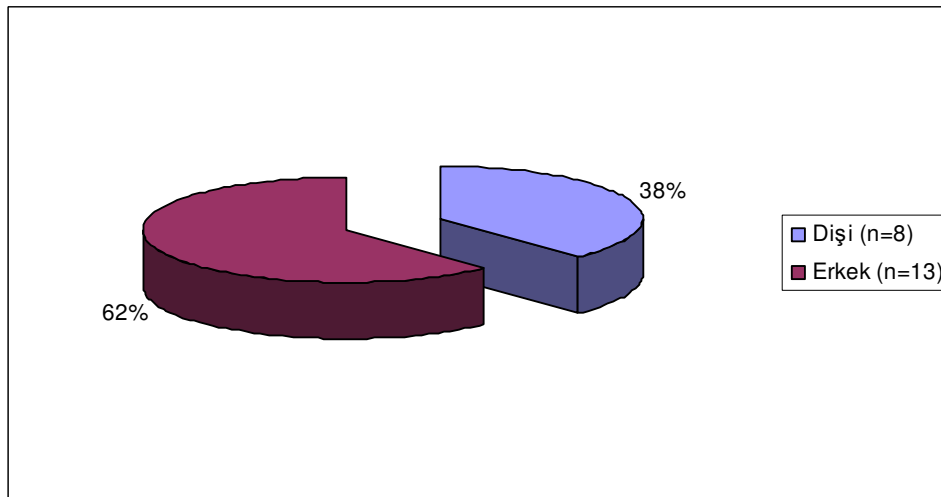


Test sonuçları 60 ishali köpek dışısından 21'nin (%35) CPV-2 için pozitif olduğunu göstermiştir. CPV-2 pozitif olgulardaki ırk, cinsiyet ve yaş dağılımları sırasıyla Tablo-16, Tablo-17 ve Tablo-18'de verilmiştir. CPV-2 ırk bazında German sherpherd ve Kangallarda, cinsiyet bazında erkeklerde (%62; P=0,025), yaş duyarlılığı olarak ta 1-3 aylık dönemde daha yaygın (P=3,84) olarak belirlenmiştir. Antikor yanıtı yüksek, CPV-2 pozitif 16 köpekte yapılan antijenik tiplendirme ve sonuçları Tablo-19 ve 20'de verilmiştir. Buna göre CPV-2a, CPV-2b'ye göre daha yaygın görülmektedir.

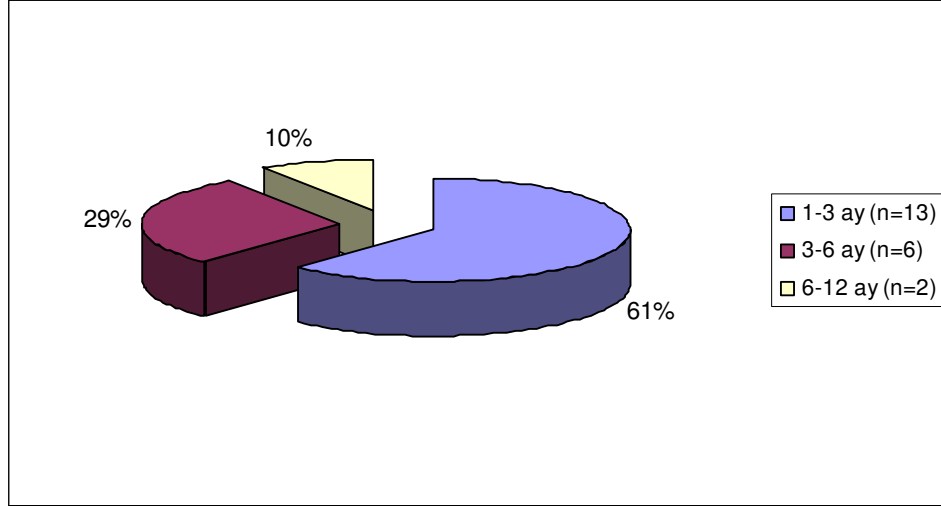
Tablo 16: CPV-2 yönünden pozitif köpeklerin (n=21) ırklara göre dağılımları



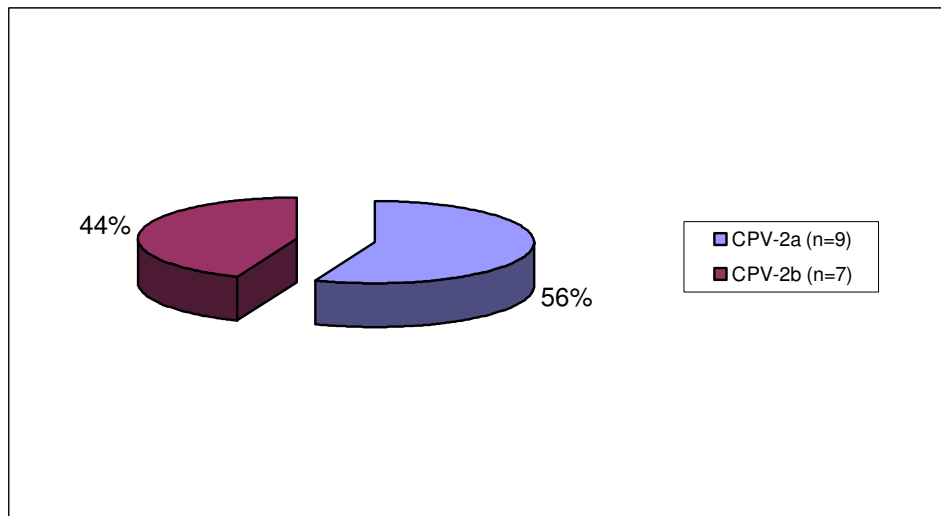
Tablo 17: CPV-2 pozitif köpeklerin (n=21) cinsiyet dağılımları



Tablo 18: CPV-2 yönünden pozitif köpeklerin (n=21) yaşlarına göre dağılımları



Tablo 19: CPV-2 pozitif olgulardaki antijenik tiplendirmenin dağılımı (n=16)



Tablo 20: CPV-2 yönünden hemaglutinasyon (HA) test sonuçları ile CPV-2 pozitif olguların yaş, aşı geçmişleri ve dışkı muayenesi bulguları

İrk	Yaş (ay)	HA test	CPV2a/2b	CPV-2 aşısı	Dışkıda parazit
Kangal	6	1:4-1:8	-----	-	<i>Toxocara canis</i>
Kangal	3,5	1:4-1:8	-----	-	
Kangal	6	1:4	-----	-	
Kangal	6	1:4-1:8	-----	-	<i>Toxocara canis</i>
Seter	2	1:4-1:8	-----	-	
Husky	6	1:1024	CPV-2a	-	<i>Toxocara canis</i>
German Shepperd	4	1:32000	CPV-2b	+	<i>Toxocara canis</i>
German Shepperd	4	1:16000	CPV-2b	+	
German Shepperd	4	1:2048	CPV-2b	+	
German Shepperd	4	1:32000	CPV-2b	+	<i>Toxocara canis</i>
German Shepperd	4	1:512	CPV-2b	+	
German Shepperd	3,5	1:256	CPV-2b	+	
Rottweiller	2	1:256	CPV-2a	-	
Doberman	6	1:1024	CPV-2a	+	<i>Toxocara canis</i>
Boxer	4	1:1024	CPV-2a	-	<i>Toxocara canis</i>
Boxer	3,5	1:2048	CPV-2a	+	
Doberman	2,5	1:32	CPV-2a	-	
Cocker spaniel	4	1:128	CPV-2a	+	<i>Toxocara canis</i>
Terrier	6	1:4000	CPV-2a	+	
Doberman	2	1:1024	CPV-2b	-	
Rottweiller	5,5	1:128	CPV-2a	+	<i>Toxocara canis</i>

Tablo 20’de görüldüğü gibi pozitif olguların 11’inde aşı uygulanma bilgisi olmasına rağmen, CPV-2 enfeksiyonu saptanmış, ayrıca 9 olguda ascariidiosis belirlenmiştir.

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde Tablo 21’de görüldüğü gibi beden ısısı, kalp ve solunum frekansları CPV-2’li köpeklerde kontrol ve MVC’li köpeklere göre daha yüksek bulunmuştur ($P>0,05$). Kapillar dolum süresi (CFT), CPV-2’li olgularda kontrol ve MVC’li olgulara göre istatistiki düzeyde ($p<0,05$) uzarken, periferel nabız kalitesi düşmüştür ($p<0,001$).

Rutin hematolojik parametrelerdeki değişimler Tablo 22 de verilmiştir. Tablo 22’de görüldüğü gibi CPV-2’li köpeklerde WBC, nötrofil oranı, PLT ve MPV değerleri kontrol ve MVC’li köpeklere göre istatistiki olarak değişen önemlerde ($p<0,05$ - $p<0,001$) daha az olarak belirlenmiştir. Diğer hematolojik parametrelerde önemsiz değişimler izlenmiştir.

Rutin biyokimyasal parametrelerdeki değişimler irdelendiğinde (Tablo-23), CPV-2’li köpeklerdeki glukoz, üre ve kreatinin (Cr) değerlerinin istatistiki olarak diğer gruplara göre daha yüksek ($p<0,05$), total protein ($p=0,062$) ve globulin değerlerinin ise daha düşük ($p<0,05$) olduğu görülmektedir. Lipid profili değerlendirildiğinde kolesterolün CPV-2’li köpeklerde, HDL kolesterol ve trigliseridin de MVC’li köpeklerde diğer gruplara göre daha düşük olduğu ancak istatistiki bir önem vermediği görülmüştür. LDL-Chol’un CPV-2’li köpeklerde önemsiz azalımı ($p=0,102$) dikkat çekmiştir.

Tablo 21: Sağlıklı (kontrol) ve parvoviruslu (CPV-2 ve MVC) köpeklerde klinik parametrelerdeki değişimler

Parametre	Kontrol grubu $\bar{X} + S_x$	CPV-2 $\bar{X} + S_x$	MVC $\bar{X} + S_x$	P değeri
T / °C	38,4 ± 0,8	39,2 ± 1,2	38,1 ± 0,5	0,216
P / dk	132 ± 24	142 ± 33	112 ± 28	0,524
R / dk	32 ± 12	48 ± 14	42 ± 8	0,235
CFT / sn	1,0 ± 0,0 ^a	2,1 ± 0,3 ^b	1,5 ± 0,2 ^c	0,05
PNK	4,0 ± 0,0 ^a	2,2 ± 0,7 ^b	3,7 ± 0,2 ^a	0,01

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 22: Sağlıklı (kontrol) ve parvoviruslu (CPV-2 ve MVC) köpeklerde rutin hematolojik parametrelerdeki değişimler

Parametre	Kontrol grubu $\bar{X} + S_X$	CPV-2 $\bar{X} + S_X$	MVC $\bar{X} + S_X$	P değeri
WBC / μ L	8152 \pm 2851	3200 \pm 1250	7836 \pm 3490	0,001
N %	65 \pm 17	45 \pm 13	67 \pm 21	0,05
Hct %	34,5 \pm 5,9	32,1 \pm 4,2	36,7 \pm 9,6	0,312
RBC $\times 10^6$ / μ L	5,02 \pm 0,91	5,12 \pm 1,23	5,71 \pm 1,42	0,523
MCV fL	66,0 \pm 4,8	65,3 \pm 2,4	64,9 \pm 3,8	0,326
MCHC g/dL	32,1 \pm 2,3	35,0 \pm 2,2	33,3 \pm 1,2	0,573
PLT / μ L	424 \pm 73 ^a	120 \pm 78 ^b	362 \pm 65 ^a	0,001
MPV fL	13,6 \pm 3,8 ^a	10,2 \pm 2,5 ^b	14,4 \pm 1,5 ^a	0,001

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur.

Tablo 23: Sağlıklı (kontrol) ve parvoviruslu (CPV-2 ve MVC) köpeklerde biyokimyasal parametrelerdeki değişimler

Parametre	Kontrol grubu $\bar{X} + S_X$	CPV-2 $\bar{X} + S_X$	MVC $\bar{X} + S_X$	P değeri
Glukoz mg/dL	99 \pm 11 ^a	162 \pm 73 ^b	104 \pm 45 ^{ab}	<0,05
Üre mg/dL	27 \pm 3 ^a	51 \pm 10 ^b	28 \pm 7 ^{ab}	<0,05
Cr mg/dL	0,9 \pm 0,2 ^{ab}	1,3 \pm 0,2 ^b	0,8 \pm 0,3 ^a	<0,05
Chol mg/dL	204 \pm 68	178 \pm 74	195 \pm 72	0,829
HDL-Chol mg/dL	149 \pm 35	104 \pm 45	101 \pm 34	0,135
LDL-Chol mg/dL	58,5 \pm 17,1	49,4 \pm 26,6	85,4 \pm 40,6	0,102
VLDL-Chol mg/dL	12,1 \pm 6,0	16,0 \pm 11,0	10,0 \pm 2,9	0,322
Tg mg/dL	77 \pm 14	92 \pm 25	59 \pm 20	0,274
TP g/dL	7,0 \pm 0,8	5,0 \pm 1,6	5,3 \pm 1,6	0,062
Albumin g/dL	3,3 \pm 0,3	3,4 \pm 0,1	2,9 \pm 0,7	0,261
Globulin g/dL	3,4 \pm 0,8 ^a	2,0 \pm 0,8 ^b	2,4 \pm 0,9 ^b	<0,05

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Enzimatik parametreler gruplar arasında istatistiksel önemde değişimler göstermiştir. Tablo-24’de de görüldüğü gibi CPV-2’li köpeklerde AST, ALT, ALP, LDH ve CPK enzim düzeylerinin kontrol ve MVC’li köpeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,05-0,01).

Tablo 24: Sağlıklı (kontrol) ve parvoviruslu (CPV-2 ve MVC) köpeklerde tespit edilen enzim aktivitelerindeki değişimler

Parametre	Kontrol grubu $\bar{X} + S_X$	CPV-2 $\bar{X} + S_X$	MVC $\bar{X} + S_X$	P değeri
AST (U/L)	35±10 ^a	66±13 ^b	31±11 ^{ab}	<0,05
ALT (U/L)	28±9 ^a	51±11 ^b	32±8 ^{ab}	<0,05
ALP (U/L))	50±15 ^a	173±54 ^b	156±65 ^b	<0,05
LDH (U/L)	197±35 ^a	326±41 ^b	172±36 ^a	0,005
CPK (U/L)	193±36 ^a	285±51 ^b	140±23 ^a	<0,05

a,b: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 25’de bazı serum elektrolit değerlerindeki değişimler aktarılmıştır. Bu değişimler istatistiksel düzeyde önemli kabul edilmemekle birlikte sodyum ve klorun CPV-2 ve MVC’li köpeklerde kontrol köpeklerine göre, potasyumun da MVC’li köpeklerde diğer gruplara göre belirgin düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Fosfor düzeyi CPV-2’li köpeklerde önemli derecede (p=0,068) yüksek, Mg düzeyi ise MVC’li köpeklerde düşük (p<0,05) bulunmuştur.

Tablo 25: Sağlıklı (kontrol) ve hasta grubu (CPV-2 ve MVC) köpeklerde biyokimyasal parametrelerdeki değişimler

Parametre	Kontrol grubu $\bar{X} + S_X$	CPV-2 $\bar{X} + S_X$	MVC $\bar{X} + S_X$	P değeri
Na mmol/L	153±7	147±10	148±9	0,581
Cl mmol/L	112±4	111±8	109±4	0,586
K mmol/L	4,2±0,1	4,8±0,3	4,6±0,5	0,378
Ca mg/dL	9,8±1,0	9,6±1,0	7,4±3,2	0,168
P mg/dL	5,1±2,0	8,4±1,6	6,3±2,3	0,068
Mg mg/dL	2,2±,04 ^a	1,8±0,2 ^{ab}	1,4±0,4 ^{bc}	<0,05

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Neonatal dönemde bir çok patojen köpek yavrularında prognozu elverişsiz olabilen klinik düzeyde şikayetlere yol açabilmektedir. Bu dönemde istenen savunma öğelerinin henüz tam olarak şekillenememesi, predispoze faktörlerin etkisiyle patojenlerin daha kolay hastalık oluşturabilmesine olanak sağlamaktadır. Viral etkenlerden parvovirus'lar, coronavirus'lar, canine distemper virus (CDV) ve canine adenovirus tip 1 (CAV-1), bakteriyel etkenlerden *campylobacter* ve *salmonella* spp., parazitler olarak *ascaris* ve *anchylostoma*'lardan ileri gelen iç parazitler invazyonlar bu dönemin olası yaygın problemleridir (7). Walter ve Kirschoff (4) bu dönemdeki köpek ölümlerinin öncelikle parvoviral enteritis (%26,7) ve distemper (%18,8) gibi viral enfeksiyonlardan (%51,7) ileri geldiğini saptamışlardır. Buna paralel olarak, Yılmaz ve arkadaşları (16) da 1990-2000 yılları arasında on yıllık bir dönemi kapsayan, küçük hayvan popülasyonunu, tür, ırk, yaş ve etkilenen sistemler temelinde irdeleyen çalışmada, köpeklerde en sık hastalanma yaşının 0-6 ay (%53) olduğunu ve öncelikle ascaridlerden ileri gelen iç parazitler enfestasyonlarının da (%23) sindirim sistemi problemlerini (%29) izleyerek ikinci sırada yer aldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da canine parvovirus tip 1 ve tip 2'nin 1-3 aylık yaş dönemindeki olgularda daha fazla görülmesi ve parvovirus tip-2 pozitif olguların önemli bir kısmında ascaridiosis saptanması (Tablo 20) literatür bilgilerini (4, 7, 16) destekler niteliktedir.

Parvovirusların diğerlerine göre daha şiddetli hastalık tablosu oluşturması ve prognozun genellikle kötü olması nedeniyle klinisyenler açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Parvovirusun canine parvovirus tip 1 ve tip 2 olarak bilinen iki serotipi antijenik olarak benzerlik göstermekle birlikte hastalık oluşturabilme kabiliyetlerinde belirgin farklılıklar söz konusudur. İlk belirlenen ve canine minute virus olarak ta adlandırılan parvovirus tip-1'in patojenitesi zayıf olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar (3, 10, 23, 38, 60) MVC'nin de patojen olabileceğini ortaya koymuştur. Canine parvovirus tip 2 ise bir çok ülkede pandemik hemorajik enteritise yol açabilmekte, neonatellerde bazen klinik tablo oluşturmadan myokarditise bağlı ölümler geliştirebilmektedir. Avrupa, Amerika, Afrika ve Uzak Doğu ülkelerinde bildirilen seroprevalans ve moleküler düzeydeki çalışmalara (15, 20, 23, 83, 86, 95, 116, 117) rağmen, ülkemizde parvovirusların tiplendirilmesi ve antijenik varyantlarının yapısının belirlenmesi üzerine herhangi bir veri söz konusu değildir.

Serum örneklerinin serolojik analizleri, materyalin toplandığı bölgede MVC'nin seropozitiflik oranının % 11,5 olduğunu göstermektedir. Bu oranın %9'unu klinik bulgu gösteren, %2,5'i de herhangi bir klinik şikayeti olmayan yani sağlıklı köpek populasyonu oluşturmuştur. Bu çalışma sonuçları Jang ve arkadaşlarının (10) Kore'de yaptıkları çalışma sonuçlarına (%11,8) benzerlik göstermekle birlikte, Amerika için bildirilen değerlere göre daha düşük kalmaktadır. Carmichael (3, 19) Amerika ve İsviçre de yapılan çalışmalarla seropozitiflik oranının % 50-70 düzeylerinde olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, Mochizuki ve arkadaşlarının (20) Japonya'da yaptıkları çalışma sonuçları (%1,2) bu çalışma sonuçlarına göre oldukça düşük kalmıştır. Diğer taraftan, Japonya'nın farklı bir bölgesinde yapılan diğer çalışmada (118) MVC seroprevalansı %15,4 olarak saptanmıştır. Farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlarda MVC pozitif köpeğin belirlenmesi; bu çalışmalarda kullanılan analiz tekniklerine (HA, IFA, PCR) ve materyal sayılarına bağlanabilir.

MVC ile ilgili çalışmalarda ırk predispozisyonu bildirilmemekle birlikte, bu çalışmada öncelikli etkilenen ırklar melez (%44), Kangal (%18) ve kurt köpekleri (%17) olmuş; bunu sırasıyla daha düşük oranlarda Pointer, Siberian husky ve Golden retriever'lar izlemiştir (Tablo 9). MVC pozitif olgularda tespit edilen bu dağılımın materyali oluşturan ırk sayılarına paralellik gösterdiği dikkat çekmiştir. MVC'nin toplam materyaldeki dağılımının aksine, öncelikle dişilerde daha yüksek oranda pozitif olduğunun belirlenmesi (Tablo 7 ve 10), dişi köpeklerin predizpozisyonunu düşündürebilir. Kaldı ki doğum sürecinde MVC'ye bağlı patolojilerin bildirilmesi (3, 17, 57, 95), dişi köpeklerin predispozisyonunu desteklemekte ve etkene karşı duyarlılığını göstermektedir. Bu çalışma kapsamında doğum yapmış ve abort geçmişi olan yedi erişkin köpeğin, beşinin serolojik olarak MVC pozitif olması, klinik düzeyde abortlu olguların tanı-ayırıcı tanı prosedüründe MVC'nin de bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu düşünceye paralel olarak, Pratelli ve arkadaşları (21), Schwartz (57) ile Truyen ve arkadaşları (95) yaptıkları çalışmalarla, MVC'nin gebelerde reproduktif performansın bozulmasına, embriyo resorbsiyonu ve fetal ölümlerin şekillenmesine yol açtığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bu çalışmada doğum yapmış, MVC pozitif iki olguda abort geçişinin olmaması; gebelik periyodunda MVC ile enfekte olma zamanına bağlı olabilir. Kaldı ki Carmichael (3) da gebeliğin 35-40. günlerinde oluşan enfeksiyonlarda MVC'ye bağlı patolojik değişimlerin ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür. Bu bulgular, ilk bulunduğu yıllarda non-patojen olarak düşünülen etkenin, son yıllarda yapılan çalışmalarla (3, 10, 20, 23, 38, 59,

60) özellikle dişilerde, doğumun belirli dönemlerinde patojen olabileceğini ortaya koymaktadır.

Erişkin köpeklerde bildirilen ve gebelik süreci ile ilgili olan bu değerlendirmelerin yanı sıra bazı araştırmacılar (10, 21, 60) da neonatal periyottaki köpeklerde klinik problemlerin gelişimi için MVC'yi önemli bir predispoze faktör olarak göstermişlerdir. Bazı araştırmacılar (17, 19-21, 38, 118) da MVC'nin neonatallerde subklinik problemlerden fatal enteritise, lenfadenitis ile hafif-şiddetli pnömonilere yol açabildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada klinik bulgu gösteren 100 köpekten 18'inin MVC pozitif olması (%18) bu düşünceleri destekler niteliktedir. Yaş aralığı 1-12 ay olan hasta grubunda, MVC pozitif olgularda klinik düzeyde solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları öne çıkmıştır. Benzer klinik görünümün doğal enfeksiyonların yanısıra deneysel çalışmalarda da şekillendiği; MVC'nin ora-nasal bulaştırılmasını takiben brochitis, intersititiel pnömoni ve değişen derecelerde lenfadenitis geliştirdiği bildirilmiştir (19). Bu dönemde hastalıkların ortaya çıkmasında anne-yavru ilişkisinin sağlıklı kurulamaması, kolostrumun yeterli miktar ve sürelerde tüketiminin sağlanamaması ile birlikte yavru gelişimi için optimal çevresel faktörlerin oluşturulamaması gibi sorunlar öncelik almaktadır. Koruyucu hekimlik uygulamalarındaki strateji hataları, başta ascaridiosis gibi nematodlardan ileri gelen endoparazitozlarla mücadelenin istenilen düzeyde yapılamaması da bu dönem hastalıklarına uygun zemin hazırlamaktadır. Kendi savunma sistemlerinin henüz tam olarak gelişiminin sağlanamaması ve etiyolojik faktörlerin stabil olmayan bu sistemi kolaylıkla aşabilmeleri enfeksiyon oluşma sıklığının ve prognozların daha elverişsiz olmasının nedenini açıklamaktadır. Bu süreçte, yapılan çalışmalarla (10, 21, 118), MVC'nin de diğer viral etiyolojik faktörlere benzer olarak monosit fagositozisini azaltarak ve immunsupresyon yaratarak hastalıklara predispozisyon hazırlayabileceği ileri sürülmüştür. Macartney ve arkadaşları'nın (18) neonatal dönem köpeklerde yaptıkları çalışmada MVC'nin makroskobik ve mikroskobik lezyonlarını öncelikle timus bezi ve lenf nodüllerinde, daha az oranda da intestinal kriplerde şekillendirdiğini saptaması bu düşünceleri destekler niteliktedir. Bu bilgiler temelinde, bu çalışma sonuçları klinik bulgu gösteren 6 aydan küçük olgularda MVC'nin de olası bir etyolojik ajan ya da predispoze faktör olarak düşünülebileceğini göstermektedir. Sağlıklı köpeklerdeki %2,5'lük seropozitiflik oran, konakçı açısından ilerleyen dönemlerde farklı hastalıkların gelişimi için önemli bir risk unsuru oluşturabilir. Materyali oluşturan ve MVC pozitif olan ileri yaşlı köpeklerin birinde lenfosarkoma, diğerinde de solunum sistemi probleminin saptanması (Tablo 12), bu düşünceyi desteklemekle birlikte etkene

yönelik farklı klinik gelişimlere neden olabilme potansiyelinin *in vivo* ya da *in vitro* ortamlarda araştırılması gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

Klinik bulgu gösteren ve MVC seropozitif olgularda, sağlıklı köpeklerin oluşturduğu kontrol grubuna göre, irdelenen klinik ve hematolojik bulgularda (Tablo 21 ve 22) istatistiki olarak önemli bir farklılık belirlenmemesi, klinisyen açısından MVC pozitif olguların tespitinde rutin tanısal prosedürün yetersizliğini ortaya koymak açısından dikkate değer görülmektedir. Klinik ve hematolojik verileri takiben tanısal prosedürü desteklemek ve prognozun yorumlanmasına katkı sağlamak adına serum biyokimyasal değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada da olası serum biyokimyasal değişimleri ortaya koyabilmek amacı ile rutin geniş profil değerlendirildi ve MVC seropozitif olgularda üre, kreatinin, glukoz ve kolesterolün kontrol grubu verilerine yakın değerlerde, HDL-kolesterol, trigliserid, total protein ($p=0,06$), albumin ve globulinin ($p<0,05$) ise daha düşük değerlerde olduğu tespit edildi. HDL-kolesterolün enfeksiyonlarda bazı toksik (lipopolisakkarit) materyalleri bağlaması (119), bu çalışmada MVC seropozitif saptanan olgulardaki düşük HDL-kolesterolünün nedeni olabilir. Diğer gruplara göre LDL-kolesterol MVC'li olgularda daha yüksek bulunmuş; ancak, nedeni açıklanamamıştır. Özellikle klinik tabloya sahip seropozitif olguların kısmi ya da tam iştahsızlık (anorexia) göstermesi, enteritise bağlı intestinal kanal ve olası absorpsiyon problemleri veya protein kayıpları, serum total protein, albumin ve globulin değerlerini azaltabilir. Tespit edilen bu değişimlerin, primer olarak MVC'ye bağlı olabileceği ya da predispozisyon yaratarak oluşturduğu sekonder hastalıklardan ileri gelebileceği kanısındayız. MVC ile ilgili köpeklerde sınırlı sayıda yayın bulunması ve rutin laboratuvar bulgularına etkilerinin henüz irdelenmemiş olması, yapılan bu çalışmanın önemini göstermekle birlikte, ileri sürülen düşüncelerin desteklenmesi adına daha fazla ve kapsamlı araştırmaların gerekliliğine de ortaya koymaktadır.

Serum biyokimyasal analizlerde öncelikle karaciğer, kas ve böbrek etkilenimini ortaya koyabilecek parametreler değerlendirirken, genel olarak elektrolitleri ve metabolizmayı (enerji ve protein statüsü) kapsayan ölçümler de gerçekleştirildi (Tablo 23, 24 ve 25). MVC seropozitif olgularda ALT, AST, CPK ve LDH'ın kontrol köpeklerine göre istatiki olarak önemsiz farklılıklarına rağmen, ALP'nin $p<0,001$ önemde daha yüksek olduğu saptanmıştır. ALP karaciğer, safra kesesi, safra yolları ve kemik dokusu ile ilgili problemlerde primer olarak değişim gösterirken, böbrekler, plasenta ve intestinal mukoza gibi daha az oranda bulunduğu dokuların hasarlarında da serum aktiviteleri artmaktadır.

MVC pozitif olgularda saptadığımız bu yükselim ($p<0,001$), klinik tabloya sahip olguların altında tespit edilen enteritis ve buna bağlı gelişen intestinal mukozal hasarla ilgili olabilir. Bununla birlikte, beş olgudaki abort geçmişi de plasental doku hasarı oluşturarak ALP enzim aktivitesini artırabilir. ALP'nin yarılanma süresinin 3 gün olması (120), MVC pozitif olgulardaki yükselimlerde abort oluşumunun katkısını bu çalışma materyali için oldukça sınırlandırmaktadır. Klinik tablo ile hemogram ve serum biyokimyasal bulgular birlikte değerlendirildiğinde, MVC'li olguların abort gelişimi dışında prognostik açıdan elverişli bir hastalık seyri oluşturduğu söylenebilir. Bu durum serum elektrolitlerinde (Na, Cl, K, Ca, P) de MVC'li olgularda kontrollere göre önemsiz değişimlerin izlenmesiyle paralellik göstermektedir.

Canine parvovirus tip 2, canine parvovirus tip 1 yani MVC'den farklı olarak neonatellerde ve 12 aya kadar olan genç köpeklerde myokarditis veya hemorajik gastroenteritise neden olmaktadır (27, 41, 48-50, 61, 96). Bu çalışmada CPV-2 enfeksiyonu ile ilgili dışkı materyallerinin toplanmasında öncelikli klinik bulgu olarak bildirilen hemorajik enteritis ve lökopeni gelişimi ana kriter (50, 96) olarak benimsendi. Kliniğe tedavi amacı ile getirilen hemorajik enteritisli 60 olgunun 21'in (%35) de CPV-2 izole edildi. CPV-2 ile enfekte 21 köpeğin beşi hemaglutinasyon testine 1:4-1:8 titrelerinde yanıt verirken, antijenik tiplendirmelerin yapılabildiği 16 köpekte bu oran $>1:8$ idi (Tablo 20). Bu çalışma kapsamındaki 2 olguda (%1) MVC ve CPV-2 enfeksiyonu pozitif olarak belirlenmiştir. Bu tarz kombine enfeksiyonların yaygın olmadığı bildirilmektedir (20).

MVC'den farklı olarak CPV-2 için ırk predispozisyonu bildirilmiş (40); Doberman, Rotweiller, German shepherd ve Amerikan Cocker'lar ilk sırayı almıştır. Bu çalışma sonuçları, bildirilen ırk predispozisyonlarını desteklemekle birlikte, Kangal'ların da bu etkene hassasiyetini düşündürmektedir. Bu öngörünün desteklenmesi adına daha fazla Kangal köpeğinin materyal olarak kullanılacağı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. CPV-2 enfeksiyonu genç köpeklerde yaygın olarak önemli klinik sorunlara yol açmaktadır (87, 96). Bu nedenle, bu çalışmada CPV-2 enfeksiyonu için irdelenen köpeklerin yaş aralığı 1-12 ay olarak belirlendi. Bu dönem içerisinde hemorajik enteritise yol açabilecek diğer viral, bakteriyel ya da paraziter kökenli etyolojik faktörlerin varlığı, CPV-2 enfeksiyonun kesin tanısını klinik düzeyde oldukça güçleştirmektedir. Son yıllarda yapılan değerlendirmelerde, bu problemden dolayı hemorajik enteritisle seyreden hastalıklara genel olarak "parvoviral like disease" tanımlaması getirilmiştir (50). Bu tanımlamaya destek olacak şekilde, Bursa ve çevresini de kapsayan bir çalışmada (5) CCV

enfeksiyonlarının yaygınlığı ortaya konmuştur. Yeşilbağ ve arkadaşlarının (5) yaptığı bu çalışmada Bursa, Çanakkale, Yalova, Balıkesir, Urfa, Adana ve Antalya'daki köpeklerden elde edilen serum örneklerinde ELISA testi ile yüksek oranda (%74) CCV enfeksiyonunun varlığı saptanmıştır. Aynı araştırmada (5) Bursa için bu enfeksiyonun yaygınlığı %70 olarak tespit edilmiştir. Mochizuki ve arkadaşları (7) ishali ve sağlıklı köpek dışkılarında %55 oranında CCV, %48 oranında *Giardia lamblia* belirlemişler; ishali 84 köpek dışkısının 21'inde de PCR tekniği ile CPV-2 (%25) tespit etmişlerdir. CCV enfeksiyonları önceleri spontan iyileşmelerle sonuçlanabilen ya da önemsiz klinik tablonun geliştiği enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktaydı (34, 107). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarla (1,13), CCV'ların parvoviral enteritis benzeri klinik ve hematolojik yansımaları yol açabilecekleri ortaya konmuştur. Bu süreçte virusların mutasyonel değişimlerle, farklı varyantlara dönüşerek patojenitelerini arttırmaları konakçıda şiddetlenen klinik seyrin olası nedeni olabilir (121). Bu durum önceleri apatojen olarak bilinen ve ilk bulunan parvovirus tip 1 yani minute virusun daha sonra patojenitesini arttırması, CPV-2 ve CCV'lerin de farklı antijenik varyantlara (coronavirus tip 1 ve tip 2) dönüşmesi ile destek bulmaktadır. Bu bağlamda, CPV-2 ilk tespit edildiği 1978 yılından sonra, etkinliğini önce CPV-2a'ya, daha sonra da CPV-2b'ye bırakmıştır. Tüm dünyada enfeksiyonun yaygınlığı nedeni ile aşılarda geliştirilmiş ve koruma programları oluşturulmuştur. Ülkemizde de yaygın olarak kullanılan bu aşılarda hazırlanmasında antijenik varyant olarak CPV-2a tercih edilmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Battilani ve ark. (32) hemorajik enteritisli iki köpekte CPV-2'nin yeni bir varyantını izole ve tanımlamışlardır; CPV-2c. Bu gelişim süreci canine parvovirus'un gelecek için de önemli bir sorun olabileceğini düşündürmektedir. Gamoh ve arkadaşlarının (122) CPV-2a ve CPV-2b enfeksiyonlarının kedilerde de köpeklerdekine benzer klinik tabloyu oluşturabileceğini saptamaları, parvovirusların önemini giderek artıracaklarının bir diğer göstergesi olmuştur.

Ülkemizde, bugüne kadar Özkul ve arkadaşlarının (123) ishali bir köpekte PCR tekniği kullanarak canine parvovirus DNA'sını tespit ettikleri olgu sunumu dışında, CPV-2'nin tanı ve antijenik tiplendirilmesini bildiren herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu çalışma CPV-2'nin antijenik varyantlarının belirlenmesi ve Bursa'daki köpek popülasyonunda öncelikli varyantın saptanabilmesi adına ilk verileri oluşturmaktadır. Antijenik titrasyonu düşük olgularda varyant belirlenmesi teknik olarak güç olmakla birlikte, DNA amplifikasyonunu da gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada parvovirus pozitif beş olgunun 1:4-1:8 aralığındaki düşük titrasyonu nedeni ile ileri çalışma

programına alınamamıştır (Tablo 20). Yüksek titreye (>1:8) sahip 16 köpekten, dokuzunun (%56) CPV-2a, yedisinin de (%40) CPV-2b olarak belirlenmesi, örneklemin yapıldığı bölgede CPV-2a'nın CPV-2b'den daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bu düşüncenin desteklenmesi ya da yeni varyantların (CPV-2c) belirlenmesi adına öncelikle küçük hayvan popülasyonunun yoğun olduğu bölgelerde daha fazla sayıda numunelerin kullanılacağı yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalar (1, 7, 15, 70, 83, 92, 116, 117, 124-126) irdelendiğinde CPV-2a ve CPV-2b'nin değişik ülkelerde farklı dağılım oranları gösterdiği dikkati çekmektedir. Japonya (33) ve Güney Afrika (63) da CPV-2b daha yaygın bulunurken, İtalya ve diğer Avrupa ülkelerinde (64-67) CPV-2a öncelikli varyant olarak tespit edilmiştir. Decaro ve arkadaşlarının (127) İtalya'da yaptıkları çalışmada PCR tekniği ile 68 CPV izolatından 26'sının CPV-2a, 18'inin CPV-2b, 24'ünün de yeni bir CPV-2 mutanı olan CPV-2 Glu 426 olduğunu belirlemeleri, çalışılan bölge ve yıllara göre öncelikli varyantların değişebileceğini ve CPV-2'nin mutasyonel değişime yatkınlığını göstermektedir. Değişik coğrafi bölgelerde farklı CPV prevelanslarının bildirilmesinde, koruyucu hekimlik uygulamalarındaki başarının yanı sıra, kurt, tilki veya çakal gibi yaban hayvanlarının CPV taşıyıcısı olarak görev almaları da etkili olabilir. Bu bağlamda tilkilerdeki CPV seroprevelansı Güney Arjantin'de %5 (15), Alaska'da % 12-70 (86), Kuzeydoğu Kolorado'da ise %71 olarak belirlenmiştir (128). Frolich ve arkadaşları (129) Almanya'da yaban köpeklerinde CPV prevelansını %6-31 olarak belirledikleri çalışmada, serbest dolaşan taşıyıcıların evcil köpeklerle temas ederek CPV epizootiolojisine katkı sağlayabileceğini vurgulamışlardır.

Parvovirus enfeksiyonları küçük hayvan popülasyonunun yoğun olduğu, ekonomisi güçlü, bilgi üreten ve geliştiren ülkeler için değil, aynı zamanda gelişmekte olan ülkelerde de ekonomik kayıplar ve ilaç tüketimi açısından olumsuz gelişmelere yol açmaktadır. Ekonomik zararların indirgenmesi, daha da önemlisi hastalıktaki mortalitenin azaltılması adına stratejik profilaksi programları uygulanmalıdır. Bu amaçla 4-6 haftalık yaştan itibaren 2-3 hafta ara ile 14-16 haftalığa kadar CPV-2 aşısı önerilmektedir (71). Bu uygulama, hastalığın çıkışını tam olarak engellemekle birlikte, etkene maruz kalan konakçıda hafif klinik seyir oluşmasına ya da prognozu daha elverişli olgulara zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmada 21 köpeğin 11'inin (%53) daha önceden en az bir kez ticari, bilinen polyvalen aşılar ile aşılmasına rağmen (Tablo 20), CPV-2 pozitif olması bu bilgileri destekler niteliktedir. Neonatal dönemde aşılama programına başlamadan önce annenin aşı durumunun irdelenmesi önemlidir. Kaldı ki aşıları anneden doğan yavru köpeğin aşılmasına 6 haftalıktan önce başladığında maternal antikörlerin aşı suşunu

interfere etmesi dolayısıyla yeterli immün yanıtın oluşmadığı ve enfeksiyona açık hale geldiği bildirilmektedir (4, 69, 71, 130, 131).

CPV-2 klasik hemorajik enteritisin köpeklerde öncelikli etyolojik faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunu sırasıyla coronavirus, adenovirus, herpes ve rotavirus'lar izlemektedir. Yeşilbağ ve ark.adaşlarının (105) çalışma sonuçları köpeklerde adenovirus ve coronavirus'ların aksine rotavirus enfeksiyonlarının Bursa ve çevresi için risk oluşturmadığını işaret etmektedir. Gencay ve arkadaşları (132) Muğla, Ankara ve İstanbul'u kapsayan çalışmalarında sokak köpeklerinde virus nötralizasyon tekniği ile canine distemper virus antikörlerinin prevalansını %9,03 oranında belirlemişlerdir. CPV-2 enfeksiyonları ile ilgili olarak, klinik düzeyde kanlı ishale birlikte yüksek ateş ya da hipotermi, kusma, depresyon, iştahsızlık, dehidrasyon ve halsizlik belirlenirken, yaygın hemogram bulguları olarak nötropenik lökopeni ve trombositopeni dikkati çekmektedir (7). Weiss (133) te kemik iliği etkilenimine paralel olarak, CPV-2 enfeksiyonun seyri ile aplastik pansitopeninin görülebileceğini ileri sürmüştür. Bu genel eğilimin yanı sıra, enfeksiyonun dönemine bağlı olarak normal lökosit değerleri ya da lökositosis saptanabilmektedir (96). Bu durum CPV-2 enfeksiyonlarının lökositler yanıtı göre tanımlanmasını güçleştirmektedir. RBC, Hgb ve Hct değerleri, hemorajik ishale bağlı olarak değişkenlik göstermekte; bazı olgularda normal, bazılarında ise azalmış ya da yükselmiş olarak bulunabilmektedir (50). Bu durum belirtilen hematolojik parametrelerin dehidrasyon esnasında da değişim göstermesi, yükselme eğiliminde olması ile açıklanmaktadır (134). CPV-2 pozitif olgulardaki klinik bulgular irdelendiğinde (Tablo 21) beden sıcaklığı, kalp ve solunum sayılarının kontrol ve MVC'li köpeklere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Dolaşım fonksiyonlarının klinik düzeyde tespitinde kullanılan kapillar dolum süresi (CFT) ve periferel nabız kalitesindeki (PNK) değişimler CPV-2'li olgularda daha belirgin ($p < 0,01-0,05$) olmuş; CFT uzarken, PNK'si zayıflamıştır. PNK'nın zayıf hissedildiği ya da hissedilemediği durumlarda tansiyonun 50-70 mmHg olabileceği ileri sürülmüştür (120). CPV-2 enfeksiyonlarındaki bu değişimlerin periferel ya da genel dolaşım yetmezliğine ve bozulan kardiyak performansa bağlı olduğu bildirilmiştir (50).

Lökopeni ve trombositopeni enfeksiyonlara karşı gelişen erken hematolojik yanıtlar olarak kabul edilmektedir (68, 127). Decaro ve arkadaşları (68, 127) CPV-2 enfeksiyonu saptadıkları köpek yavrularında 2-3 gün içinde relatif lökopeni ve lenfopeni belirlemişlerdir. Bu çalışmada CPV-2 pozitif olgularda belirlediğimiz nötropenik lökopeni

ve trombositopeni ($p<0,05-0,001$), CPV-2 endotoksinlerinin kemik iliğini etkileyerek hematopoiesisi baskılaması, hedef dokulardaki yangısal reaksiyon ve hücresel şemotaksisten (134-137) ileri gelebilir. Son yıllarda köpeklerde yapılan deneysel çalışmalarda (135-137) endotoksemi sonrası belirgin lökopeni ve trombositopeni saptanması ve parvoviral enteritisin köpeklerde bilinen en yaygın endotoksemi nedeni olması bu düşünceleri desteklemektedir. Weiss (133)'in canine parvoviral enteritisin seyri ile aplastik pansitopeni gelişebileceğini bildirmesi de bu düşüncemize paralellik göstermektedir. Bu bağlamda lökositler yanıtın yanı sıra trombosit sayılarının da irdelenmesi önerilmektedir (133). Trombosit sayıları ve fonksiyonları enfeksiyonlarda önemli değişimler göstermekte, kalitatif ya da kantitatif trombosit anormallikleri gelişmektedir (135). Bu değişimin ilk yansımaları, klinik olarak kanama eğiliminin artması ya da hastada peteşi, ekimoz gibi kanama belirtilerinin olmasıdır. Kanama hastalıklarının tespitinde insanlarda olduğu gibi veteriner hekimlikte de laboratuvar analizlerine gereksinim duyulmakta; bu amaçla, prothrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyal thromboplastin zamanı (aPTT), faktörler (F-VIII, IX), fibrinojen, fibrin parçalanma ürünleri (FDP) ve anti-thrombin III (AT-III)'ün plazma düzeyleri belirlenmektedir (134). Yılmaz ve arkadaşlarının (136) parvoviral enteritisin klinik ve hematolojik tablosuna sahip, septik şok kriterlerine uygunluk gösteren köpeklerde yaptıkları araştırmada belirgin trombositopeni ile birlikte kanama zamanlarında (PT ve aPTT) hafif düzeyde uzamalar saptanmış; ancak bu durum klinik düzeyde anlamlı bir değişim olarak yorumlanmamıştır. Parvoviral enteritis endotoksemisinin en yaygın nedeni olmakla birlikte bir çok olgu yaygın intravaskular koagülasyon (DIC) ile komplike olabilmektedir (Şekil 1). PT ve aPTT deki değişimlerin, DIC gelişimini tanımlamak için yetersiz kaldığı, mutlaka FDP ve AT-III düzeylerine bakılması gerektiği vurgulanmaktadır (136). Bu çalışmada PLT sayılarının kontrol ve MVC'li olgulara göre düşük ($p<0,001$) olmasına rağmen, kanama eğilimi oluşturmayacak boyutta olduğu düşünülmüştür. PLT sayılarının az olması ile kanama riski arasında her zaman negatif korelasyon olmayabilir. Yapılan son çalışmalarda (135, 137), trombosit sayısının azalmasına rağmen, endotoksemiye yanıt içerisinde trombositlerin fonksiyonlarını sürdürdükleri görülmüştür. Trombosit sayılarındaki değişimle birlikte, trombosit volümlerinde de değişimler olabilmektedir. Bu çalışmada CPV-2'li olgularda diğerlerine göre ortalama platelet volümünün daha düşük ($p<0,001$) tespit edilmesi, CPV-2 toksinlerine karşı gelişen yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu düşünce, Yılmaz ve arkadaşlarının (135) deneysel intravenöz endotoksin uyguladıkları köpeklerden aldıkları hematolojik yanıtlara uyum

göstermiştir. Eritrositlerle ilgili diğer parametrelerde (MCV, MCH ve MCHC) CPV-2 pozitif olgularda, kontrol ve MVC'li olgulara göre önemli değişimler şekillenmemiştir (Tablo-22).

Klinik düzeyde şiddetli hastalık tablosu oluşturabilen CPV-2, serum biyokimyasal parametrelerde de etkilenen sistem ya da doku bazında önemli değişimlere yol açabilir. Bu bağlamda, klinik olarak belirlenen CFT'de uzama ve PNK'deki zayıflamanın ($p<0,001$), serum biyokimyasal bulgulara yansımaları olarak üre ve Cr değerleri artmıştır ($p<0,05$) (Tablo-23). Bu çalışmada renal perfüzyonun birer göstergesi olarak ta değerlendirilen serum üre ve Cr düzeyleri (134), CPV-2 pozitif olgular için sırasıyla 51 ± 10 ($p<0,05$) ve $1,3\pm0,2$ ($p<0,05$) olarak tespit edilmiştir. Üre değerinin pre-renal, renal ya da post-renal nedenlere bağlı olarak artabileceği bildirilmektedir (134). Parvovirus enfeksiyonlarında hipotansiyon, dehidrasyon ve dolaşım yetmezliği gelişimi, renal dolaşımı olumsuz etkileyebilmekte; öncelikle pre-renal başlayan problem hastalığın ilerlemesiyle renal kökenli üremi ya da azotemiye dönüşebilmektedir (96).

Serum glukoz değerinin sepsisin fazına göre değişim gösterdiği; ilk faz olan hiperdinamik sepsiste artan kateşolamin düzeyine bağlı olarak serum glukozunun yükseldiği, sonrasında gelişen hipodinamik sepsiste ise bir çok organda yetmezlik sendromuna bağlı olarak ta düşebileceği bildirilmektedir (96). Bu çalışmada serum glukoz değerinin CPV-2'li olgular için, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması ($p<0,05$), parvovirus enfeksiyonuna bağlı hiperdinamik sepsis geliştiğinin bir göstergesi olabilir.

Lipid profili ve endotoksemi üzerine son yıllarda insan ve hayvanlarda yapılan değerlendirmelerde genel olarak lipid ve lipoproteinlerin serum düzeylerinde önemli değişimler olduğu bildirilmiştir. Total Chol, LDL-Chol ve HDL-Chol'ün enfeksiyon (138) ve endotoksemilerde (139) akut faz yanıtının bir parçası olarak azaldıkları ileri sürülmüştür. Ayrıca, *in vitro* lipoproteinlerin endotoxinleri bağladığı ve toksik etkilerini nötralize ettiği tespit edilmiştir (140). Bu çalışmada CPV-2 pozitif köpeklerde Chol (178 ± 74) ve HDL-Chol (104 ± 45) değerleri kontrol grubu değerlerine göre sırasıyla 204 ± 68 ve 149 ± 35) daha düşük bulunmuş, ancak istatistiki önem ($p=0,135-0,829$) belirlenememiştir. Lipid değerlerinde belirtilen düzeylerde istatistiki değişimlerin saptanamaması; materyali oluşturan köpeklerdeki CPV-2 enfeksiyonunun şiddeti ile ilgili olabilir. Bu durum, Gordon ve arkadaşları (139) ile Sammalkorpi ve arkadaşları (141)'nin septik hastalarda lipoproteinlerden öncelikle HDL-Chol'ün azaldığını, tespit edilen bu değişimlerin enfeksiyon şiddeti ile bağlı olabileceğini bildirdikleri çalışma sonuçlarına paralellik

göstermektedir. Serum trigliserid (Tg) düzeylerinin enfeksiyonların akut fazındaki yanıtlarının diğer lipid ve lipoproteinlere göre farklı olduğu, genellikle de hipertrigliseridemi şekillendiği bildirilmiştir (142-147). Bu çalışmada serum Tg düzeyleri gruplar arasında istatiki olarak ($p=0,274$) farklı olmamakla birlikte kontrol, CPV-2 pozitif ve MVC'li köpekler için sırasıyla 77 ± 14 , 92 ± 25 ve 59 ± 20 olarak tespit edilmiştir. İstatistiki boyutta olmayan bu farklılık CPV-2 enfeksiyonlarında Tg klirensinin azalması ve hepatik VLDL üretiminin uyarılmasıyla (143) ilgili olabilir.

İshalle seyreden hastalıklarda şekillenen dehidrasyon ve dolaşım yetmezliğine bağlı olarak serum biyokimyasal parametrelerden total protein ve albumin düzeyleri de etkilenmektedir (134). Kronik ishallerde köpeklerde protein kayıplı enteropatilerin tanımlaması yapılmış (96), ancak CPV-2 enfeksiyonu gibi kısa süreli klinik seyir oluşturan olgulardaki değişimler tam olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışmada CPV-2 pozitif olgulardaki total protein konsantrasyonu diğer gruplara göre önemli düzeyde ($p=0,06$) düşük, albumin konsantrasyonu ($3,4\pm0,1$; $p=0,261$) ise yüksek bulunmuştur. Bu değişimler CPV-2'ye bağlı iştahsızlık ve ishal gibi klinik oluşumun yanı sıra protein kayıplı enteritisten (134) ileri gelebilir. Ancak, bu çalışmada CPV-2 enfeksiyonu tanımladığımız olgulardaki Na, Cl ve K gibi elektrolitlerde saptadığımız değişimler, protein kaybına yol açacak düzeyde intestinal mukozal hasar gelişimini desteklememektedir. Na, Cl ve K düzeyleri her üç grupta da birbirine yakın değerlerde belirlenirken, K konsantrasyonu istatiki olarak önemsiz bir yükselim göstermiştir. Bu durum ishal ve sıvı kayıplarına bağlı gelişen dolaşım yetmezliği ile ekstrasellüler ve intrasellüler dehidrasyonun (134) bir sonucu olabilir. Bu düşüncüyü destekler boyutta, P düzeyi diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek ($8,4\pm1,6$; $p=0,068$) bulunmuş; bu değişimin dehidrasyon ve renal kan dolaşımının azalması yani glomerular filitasyon oranındaki azalmadan ileri gelebileceği (134) düşünülmüştür. Kasden ve Kirkpatrick (148) endotoksemilerde Ca iyonlarının önemi üzerine yaptıkları çalışmada; endotoksine maruz kalımdan sonra serum ve intramitokondriyel Ca düzeyinin azaldığını, takiben Ca bağlı enzimatik sistemlerin düzenli çalışmasının engellenebileceğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada kontrol, MVC ve CPV-2'li olgulardaki serum Ca düzeyleri sırasıyla $9,8\pm1$, $9,6\pm1$ ve $7,4\pm3$ olarak belirlenmiş; ancak, gruplar arasında istatiki farklılık ($p=0,168$) saptanamamıştır. Bununla birlikte, CPV-2'li olgularda ortalama Ca düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük çıkması da Kasden ve Kirkpatrick (148) ile Sakaguchi ve arkadaşlarının (149) bulgularını destekler niteliktedir. MVC'li olgulardaki serum Mg düzeyi ($1,4\pm0,4$) kontrol değerlerine ($2,2\pm0,4$) göre istatistiki olarak daha düşük ($p<0,05$)

belirlenmesine rağmen, CPV'li olgulardaki ortalama değerler ($1,8 \pm 0,2$ mg/dL) önemsiz değişim göstermiştir. Bu durum, Mann ve arkadaşlarının (150) sağlıklı ve CPV-2'li olgularda serum Mg düzeylerinde farklılık olmadığını ileri süren çalışmasıyla paralellik göstermektedir. MVC'li olgulardaki serum Mg düzeyindeki azalma, etkene ya da sekonder faktörlere bağlı gelişen iştahsızlık (oral Mg alımı eksikliği) ve/veya gastrointestinal sistem problemlerine (intestinal Mg kaybı) (134) bağlı olabilir.

Küçük hayvanlarda karaciğer ile ilgili spesifik değerlendirmelerde enzimatik olarak öncelikle ALT aktivitesinin, daha sonra da gerekli durumlarda GGT, AST ve ALP aktivitelerinin belirlenmesi gerektiği ifade edilmektedir (134). CPV-2 enfeksiyonu belirlediğimiz 21 köpeğin karaciğer enzimatik profili irdelendiğinde (Tablo-24); ALT, AST ve ALP düzeylerinin kontrollerdeki değerlere göre istatistiksel önemde ($p < 0,05$) yüksek olduğu görülmektedir. Karaciğerde oluşan bu etkilenim CPV-2'ye bağlı gelişen genel sepsis ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromununun (SIRS) bir çok dokuda oluşturabileceği hasarla ilgili olabilir. Doku hasarının en iyi göstergelerinden biri olan LDH enziminin (134) de CPV-2 enfeksiyonlu köpeklerde yüksek bulunması ($p < 0,001$) bu durumu destekler niteliktedir. Canine parvovirus, konakçıda karaciğeri de içine alan lenforetiküler sistemle birlikte, bölünme ve gelişme eğilimi daha fazla olan dokulara affinite göstermektedir (96). Bu nedenle karaciğer etkilenimi ile birlikte CPK enzim aktivitesi de yüksek ($p < 0,05$) belirlenmiştir. CPK'nın beş izoenziminden birinin myokardiyal kökenli olduğu (134) ve bu dokunun hasarlarında arttığı rapor edilmektedir. Bu çalışmada, kontrol ve MVC'li köpeklere göre, CPV-2 pozitif köpeklerdeki CPK enzim düzeyindeki artış; iskelet kaslarından daha çok myokardiyal hasara bağlı olabilir.

Sonuç olarak Türkiye'de köpeklerde ilk olarak canine parvovirusların serolojik ve moleküler düzeydeki araştırma verileri bu çalışma ile rapor edilmiştir. Buna göre, genç köpeklerde MVC'nin gastrointestinal ve solunum sistemi problemlerinin gelişiminde, erişkin dişilerde de abortların tanı-ayırıcı tanı prosedüründe öncelikli bir etyolojik ajan ya da predispoze faktör olarak düşünülmesi gerektiği kanısındayız. Bursa ve yakın çevresinde canine parvovirus tip 2'nin antijenik olarak farklı suşlarının varlığı saptanmakla birlikte CPV-2a'nın CPV-2b'den daha yaygın olduğu görülmüştür. Parvovirusların seroprevalans ve antijenik tiplendirilmesi ile birlikte, değerlendirilen klinik, hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerle, klinisyenlerin karşılaşılabileceği olgulara farklı bir bakış açısı kazandırıldığı ve bu konularla ilgili ileride yapılması düşünülen akademik düzeydeki çalışmalara da alt yapı oluşturulduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) OSTERHAUS AD, DROST GA, WIRAHADIREDDA RM, VAN DEN INGH TS. Canine viral enteritis:Prevalence of parvo-,corona- and rotavirus infections in dogs in Netherlands. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde,105:181-190, 1980.
- 2) Brief review of canine neonatal immunology. <http://www.vipoodle.org/neoim.htm>.
- 3) CARMICHAEL LE. Recent advances in canine infectious diseases, International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 1999.
- 4) WALTER GH, KIRSCHOFF A.: Cause of death in young dogs in autopsy files (1980-1993). Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift,108: 121-126, 1985.
- 5) YEŞİLBAĞ K, YILMAZ Z, TORUN S, PRATELLI A. Canine coronavirus infection in Turkish dog population. Journal of Veterinary Medicine B, 51: 353-355, 2004.
- 6) JOZWIK A, FRYMUS T. Natural distemper in vaccinated and unvaccinated dogs in Warsaw. Journal of Veterinary Medicine B, 49: 413-414, 2002.
- 7) MOCHIZUKI M, HASHIMOTO M, ISHIDA T. Recent epidemiological status of canine viral enteric infections and giardia infection in Japan. Journal of Veterinary . Medicine Science, 63: 573-575, 2001.
- 8) MARTELLI V, CAVALLI A, PRATELLI A, BOZZO G, CAMERO M, BUONOVOLIA D, NARCISI D, TEMPESTA M, BUONOVOLIA C. A canine parvovirus mutant is spreading in Italy. Journal of Clinical Microbiology,12: 1333-1336, 2004.
- 9) RONSSE V, VERSTEGEN J, ONCLIN K, GUIOT AL, AEBERLE C, NAUWYNCK HJ, PAULET H. Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in the Belgium dog population in 2001. Reproduction of Domestic Animal, 37: 299-304, 2002.
- 10) JANG HK, TOHYA Y, HAN KY, KIM TJ, SONG CS, MOCHIZUKI M. Seroprevalence of canine calicivirus and canine minute virus in the Republic of Korea. The Veterinary Record 63: 150-152, 2003.
- 11) BONDAI C, ISHIGURA S, MASUYA N, HOHDATSU T, MOCHISZUKI M. Canine coronavirus infections in Japan virological and epidemiological aspects. Journal of Veterinary Medicine Science, 61: 721-736, 1999.
- 12) PARRISH CR, OLIVER RE, Mc NIVEN R. Canine parvovirus infections in a colony of dogs. Veterinary Microbiology, 7: 317-324, 1982.
- 13) PRATELLI A, ELIA G, MARTELLA V, PALMIERI A, CIRONE F, TINELLI A, CORRENTE M, BUONAVOLIA C. Prevalence of canine coronavirus antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay in dogs in the South of Italy. Journal of Virological Methods,102: 67-71, 2002.
- 14) WALKER ST, FEILEN CP, SABINE M, LOVE DN, JONES RF. A serological survey of canine parvovirus infection in New South Wales, Australia. The Veterinary Record,106: 324-325, 1980.
- 15) MARTINO PE, MONTENEGRO JL, PREZIOSI JA, VENTURINI C, BACIGALUPE D, STANCHI NO, BAUTISTA EL. Serological survey of selected pathogens of free ranging foxes in southern argentina,1998-2001. International Des Epizooties, 23: 801-806, 2004.
- 16) YILMAZ Z, KENNERMAN E, ŞENTÜRK S,TEMİZEL M, AYTUĞ N. Uludağ üniversitesi veteriner fakültesi iç hastalıkları küçük hayvan kliniğine getirilen kedi ve köpeklerin değerlendirilmesi (1990-2000).Uludag Universty Journal of Faculty of Veterinary Medicine, 21: 23-31, 2002.

- 17) CARMICHAEL LE, SCHAFFER DH, HASHIMOTO A. Pathogenicity of minute virus of canines (MVC) for the canine fetus. *Cornell Veterinary*, 81: 151-171, 1991.
- 18) MACARTNEY L, PARRISH CR, BINN LN, CARMICHAEL LE. Characterization of minute virus of canines (MVC) and its pathogenicity for pups. *Cornell Veterinary*, 78: 131-145, 1988.
- 19) CARMICHAEL LE, SCHLAFER DH, HASHIMOTO A. Minute virus of canines (MVC; canine parvovirus type-1) pathogenicity for pups and seroprevalance estimate. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 6: 165-174, 1994.
- 20) MOCHIZUKI M, HASHIMOTO M, HAJIMA T, TAKIGUCHI M, HASHIMOTO A, UNE Y, ROERINK F, OHSHIMA T, PARRISH RC, CARMICHAEL LE. Virologic and serologic identification of minute virus of canines (canine parvovirus type-1) from dogs in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 40: 3993-3998, 2002.
- 21) PRATELLI A, BUONAVOGLIA D, TEMPESTA M, GUARDA F, CARMICHAEL LE, BUONAVOGLIA C. Fatal canine parvovirus type-1 infection in pups from Italy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 11: 365-367, 1999.
- 22) JRPLID B, JOHANSSON H, CARMICHAEL LE. A fatal case of pup infection with minute virus of canines (MVC). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 8: 484-487, 1996.
- 23) OHSIMA T, KISHI M, MOCHIZUKI M. Sequence analysis of an Asian isolate of Minute Virus of Canines (Canine Parvovirus Type-1). *Virus Genes*, 29: 291-296, 2004.
- 24) NAKAMURA K, SAKAMOTO M, IKADA Y, SATO E, KAWAKAMI K, MIYAZAWA T, TOHYA Y, TAKAHASHI E, MIKAMI T, MOCHIZUKI M. Pathonegic potential of canine parvovirus type 2a and 2c in domestic cats. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 49: 249-253, 2001.
- 25) RONSSE V, VERSTEGEN J, ONCLIN K, FAMIR F, PAULET H. Risk factors and reproductive disorders assoicated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*, 61: 619-636, 2004.
- 26) BINN LN, MARCHWICKI RH, ECKERMANN EH, FRITZ TE. Viral antibody studies of laboratory dogs with diarrheal disease. *American Journal of Veterinary Research*, 42: 1665-1667, 1981.
- 27) TRUYEN U. Canine parvovirus: Recent advances in canine infectious disease. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 2000.
- 28) PRATELLI A. Canine coronavirus infection: Recent advances in canine infectious diseases. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 2000.
- 29) WANER T. Evaluation of immunity after canine parvovirus and canine distemper virus vaccination: Recent advances in canine infectious diseases. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 1999.
- 30) PARRISH CR, O'CONNEL PH, EVERMAN JF, CARMICHAEL LE. Natural variation of canine parvovirus. *Science*, 230: 1046-148, 1985.
- 31) BASS EP, GILL MA, BECKANHAUER WH. Development of a modified live, canine origin parvovirus vaccine. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 181: 909-913, 1982.
- 32) BATTILANI M, CIULLI S, TISATO E, PROSPERI S. Genetic analysis of canine parvovirus isolates (CPV-2) from dogs in Italy. *Virus Research*, 83: 149-157, 2002.
- 33) SAGAZIO P, TEMPESTA M, BUONOVOLIA D, CIRONE F, BUONOVOLIA C. Antigenic charecterization of canine parvovirus strains isolated in Italy. *Journal of Virological Methods*, 73: 197-200, 1998.

- 34) PRATELLI A, MARTELLA A, DECARO N, TIRELLI A, CAMERO M, CIRONE F, ELIA G, CAROLLI A, CORENTE M, GRECO G, BUONOVUOLIA D, GENTILE A, TEMPESTA A, BUONOVUOLIA C. Genetic diversity of a canine coronavirus detected in pups with diarrhoea in Italy. *Journal of Virological Methods*, 110: 9-17, 2002.
- 35) CARMICHAEL LE, JAUBERT JC, POLLACK RV. A modified live canine vaccine. Immune response. *Cornell Veterinary*, 73: 13-29, 1983.
- 36) BURTONBOY S, CHARLIER P, HERTOOGHS J, LOBMANN M, WISEMAN A, WOODS S. Performance of high titre attenuated canine parvovirus vaccine with maternally derived antibody. *The Veterinary Record*, 118: 385-387, 1986.
- 37) PRATELLI A, CAVALLI A, MARTELLA V, TEMPESTA M, DECARO N, CARMICHAEL LE, BUONOVUOLIA C. Canine parvovirus (CPV) vaccination: comparison of neutralizing antibody responses in pups after inoculation with CPV or CPV2b modified live virus vaccine. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 8: 612-615, 2001.
- 38) HARRISON LR, STYER EL, PURSELL AR, CARMICHAEL LE, NIETFELD JC. Fatal disease in nursing puppies associated with minute virus of canines. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 4: 19-22, 1992.
- 39) GORDON JC, ANGRICK EJ. Canine parvovirus: Environmental effects on infectivity. *American Journal of Veterinary Research*, 47: 1464-1467, 1986.
- 40) GLICKMAN LT, DOMANSKI LM, PATRONEK GJ, VISINTAINER F. Breed related risk factors for canine parvovirus enteritis. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 187: 589-594, 1985.
- 41) LEIB MS, MATZ ME. *Gastrointestinal, Pancreatic and Hepatobiliary Diseases*. Editors: LEIB MS, MONROE WE, *Practical Small Animal Internal Medicine*, 1st edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, page 687-748, 1997.
- 42) KAVITINAS AF, HELIADIS N, SARIDOMUCHELAKIS MN, LEONITIDES L, TERPSIDIS K, CHRISTODOULOU C. A symptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection in a cohort study. *Veterinary Microbiology*, 63: 109-116, 1998.
- 43) MARTIN V, NOJBAR W, GUEGEN S, GROUSSON D, EUN HM, LEBREUX B, AUBERT A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon omega in a placebo controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*, 89: 115-127, 2002.
- 44) MACINTRE DK, SMITH CARR S. Canine parvovirus-Part II. Clinical signs, diagnosis and treatment. *Compendium*, 19: 291-299, 1997.
- 45) COOPER BJ, CARMICHAEL LE, APPEL MJ, GREISEN H. Canine viral enteritis-II. Morphologic lesions in naturally occurring parvovirus infection. *Cornell Veterinary*, 69: 134-144, 1979.
- 46) PRITTIE J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14: 167-176, 2004.
- 47) HUSTON DDM, RIBBLE CT, HEAD LL. Risk Factors Association with parvovirus enteritis in dog: 283 cases (1982-1991). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 208: 542-546, 1996.
- 48) TILLEY LP, SMITH FWK JR. *The 5-minute veterinary consult canine and feline*, second edition, Lippincott Williams & Wilkins Co., Maryland, page 594-597, 634-644, 793-802, 1044-1045, 2000.
- 49) WILLARD M. Digestive system disorders. Editor: NELSON RW, COUTO CG, *Small animal internal medicine*, 3rd edition, Mosby, Missouri, page 433-440, 2003.

- 50) ETTINGER SJ. Canine and Feline Viral Disease, Textbook of Veterinarian Internal Medicine Disease of the Dog and Cat, 3rd Ed., W. Saunders Comp, Philadelphia , pages 298-310, 1351-1353, 1993.
- 51) MUZYCZKA N, BERNS IK. Parvoviridae: The viruses and their replication. Editors: KNIPE DM, HOWLEY PM, Field Virology, 4th Edition, Lipincott-Williams, Philadelphia, pages 2327-2359, 2001.
- 52) BLOOM ME, YOUNG NS. Parvoviruses, Editors: KNIPE DM, HOWLEY PM, Field Virology, 4th Edition, Lipincott & Williams, Philadelphia, page 2361-2379, 2001.
- 53) LOI MM, HOLMES KV. Coronaviridae: The viruses and their replication Editors: KNIPE DM, HOWLEY PM. Field Virology, 4th Edition, Lipincott & Williams, Philadelphia, pages 1163-1187, 2001.
- 54) MURPHY FA, GIBBS EPJ, HORZINEK MC, STUDDERT MJ. Veterinary Virology, 3rd Edition, Academic Pres, San Diego, page 343-356, 301-326, 495-508, 1999.
- 55) QUINN PJ, MARKEY BK, CARTER ME, DONNELLY WJ, LEONARD FC. Veterinary Microbiology and Microbial Diseases, Blackwell Publishing, London, 2002
- 56) SCHWARTZ D, GREEN B, CARMICHAEL LE, PARRISH CR. The Canine Minute Virus (Minute Virus of Canines) is a distinct parvovirus that is most similar to bovine parvovirus. Virology, 302: 219-223, 2002.
- 57) SCHWARTZ D. Molecular analysis and characterization of canine parvovirus type-1. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 1999.
- 58) MENGELING WL, PAUL PS, BUNN TO, RIDPATH JF. Antigenic relationship among autonomous parvoviruses. Journal of GeneVirology, 67: 2839-2844, 1986.
- 59) BINN L.N, LAZAR E.C, EDDY, G A , KAJIMA M. Recovery and characterization of a minute virus of canines. Infection Immunology, 1: 503-508, 1970.
- 60) HASHIMOTO A. Canine parovirus type-1 (MVC): Pathomorphological studies on the experimentally infected fetus and MVC infected cultured cells. Canine Inf. Disease from clinics to molecular pathogenesis. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 1999.
- 61) MEUNIER PC, COOPER BJ, APPEL MJ, SLAUSON DOC. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: The importance of viremia. Veterinary Pathology, 22: 60-71, 1985.
- 62) GREENWOOD NM, CHALMERS WS, BAXENDALE W, THOMPSON H. Comparison of isolates of canine parvovirus by restriction enzyme analysis and vaccine efficacy against field strains. The Veterinary Record, 136: 63-67, 1995.
- 63) STEINEL A, VENTER EH, VAN VUUREN M, PARRISH C R, TRUYEN U. Antigenic and genetic analysis of canine parvoviruses in southern Africa. Journal of Veterinary Research, 65: 239-242, 1998.
- 64) TRUYEN U, STEINEL A, BRUCKNER L, LUTZ H, MOSTL K. Distribution of antigen types of canine parvovirus in Switzerland, Austria and Germany. Schweizer Archiv fur Tierheilkunde, 142;115-119,2000.
- 65) BUONAVOGLIA D, CAVALLI A , PRATELLI A , MARTELLA V, GRECO G, TEMPESTA M , BUONAVOGLIA C. Antigenic analysis of canine parvovirus strains isolated in Italy. New Microbiology, 23: 93-96, 2000.
- 66) BUONAVOGLIA C, MARTELLA V, PRATELLI A, TEMPESTA M, CAVALLIA, BUONAVOGLIA D, BOZZO G, ELIA G, DECARO N, CARMICHAEL LE. Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. Journal of Gene Virology, 82: 3021-3025, 2001.

- 67) DE YBANEZ RR, VELA C, CORTES E , SIMARRO I, CASAL JI. Identification of types of canine parvovirus circulating in Spain. *The Veterinary Record*, 136: 174-175, 1995.
- 68) DECARO N, ALTAMURA M, PRATELLI A, PEPE M, TINELLI A, CASALE D, MARTELLA V, TAFERO A, CAMERO M, ELIA G, TEMPESTA M, JIRILLA E, BUONAVOGLIA C. Evaluation of the innate immune response in pups during canine parvovirus type1 infection. *New Microbiology*, 25: 291-298, 2002.
- 69) LANGHAUS C, STUDDERT MJ. Generalized parvovirus disease in neonatal pups. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 181: 41-45, 1982.
- 70) BOHM M, THOMPSON H, WEIR A, HASTED AM, MAXWELL NS, HERRTAGE ME. Serum antibody titres to canine parvovirus, adenovirus and distemper virus in dogs in the UK which had not been vaccinated for at least three years. *The Veterinary Record*, 154: 457-463, 2004.
- 71) WANER T. A review of current international vaccination trends for dogs and cats. Are we up to date and in-line with contemporary thinking?. *Israel Veterinary Medicine Association*, 59: 1-7, 2004.
- 72) DECARO N, CAMPOLO M, DESARIO C, ELIA G, MARTELLA V, LORUSSO E, BUONAVOGLIA C. Maternally- derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals*, in pres.
- 73) DAVIDSON AP. Approaches to reducing neonatal mortality in dogs: Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA, www.ivis.org/, 2003.
- 74) KIRK CA. New concepts in pediatric nutrition. *Veterinary Clinics in North America Small Animal Practitioners*. 31: 369-392, 2001.
- 75) MEUNIER PC, COOPER BJ, APPEL MJ, SLAUSON DO. Experimental viral myocarditis: Parvoviral infection of neonatal pups. *Veterinary Pathology*, 21: 509-515, 1984.
- 76) MOON PF, MASSAT BJ, PASCOE PJ. Neonatal critical care. *Veterinary Clinics in North America Small Animal Practitioners*, 31: 343-365, 2001.
- 77) STURGESS K. Infectious diseases of young puppies and kittens. Vaccination. Editor: SIMPSON G. *Manual of small animal reproduction and neonatology*. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, pages 159-166, 166-169 1998.
- 78) MENGELING WL, PAUL BS, BUNN TO, RIDPATH JF. Antigenic relationships among autonomous parvoviruses. *Journal of Gene Virology*, 67: 2839-2844, 1986.
- 79) WON CH, SODERLUND-VENERMO M, PINTEL DJ, RILEY LK. Molecular characterization of three newly recognized rat parvoviruses. *Journal of Gene Virology*, 83: 2075-2083, 2002.
- 80) TRUYEN U. Emergence and recent evolution of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 69: 47-50, 1999.
- 81) PARRISH CR. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Boillieres Clinical Haematology*, 8: 57-71, 1995.
- 82) LUFF PR, WOOD GW, HEBERT CN, THORNTON DH. Canine parvovirus serology: a collaborative assay. *The Veterinary Record*, 120: 270-273, 1987.
- 83) FRITZ TE. Canine enteritis caused by a parvovirus-Illinois. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 174: 3-6, 1979.
- 84) VEIJALONEN P. Characterization of biological and antigenic properties of racoon dog and blue fox parvoviruses; a monoclonal antibody study. *Veterinary Microbiology* 16: 219-230, 1988.
- 85) STEINEL A, PARRISH CR, BLOOM ME, TRUYEN U. Parvovirus infections in wild carnivores. *Journal of Wildlife Diseases*, 37: 594-607, 2001.

- 86) ZARNKE RL, HOEF JMV, DELONG RA. Serologic survey for selected disease agents in wolves (*Canis lupus*) from Alaska and the Yukon Territory 1984-2000. *Journal of Wildlife Diseases*, 40: 632-638, 2004.
- 87) CUBEL GARCIA RC, PINTO AMV, COSTA AP, MACIEL BM, OLIVEIRA LHS, NASCIMENTO JP, SANTOS AO, CASTRO MCN, WILLI LMV, LABARTHE NW. Canine parvovirus infection in puppies with gastroenteritis in Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil from 1995-1997. *Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science*, 37: 336-341, 2000.
- 88) OHSIMA T, KISHI M, MOCHIZUKI M. Sequence analysis of an Asian isolate of Minute Virus of Canines (Canine Prvovirus Type-1). *Virus Genes*, 29: 291-296, 2004.
- 89) PARRISH CR. Host range relationship and the evolution of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 69: 29-40, 1999.
- 90) DESARIO C, DECARO N, CAMPOLO M, CAVALLI A, CIRONE F, ELIA G, MARTELLA V, LORUSSO E, CAMERO M, BUONAVOGLIA C. Canine parvovirus infection: Which diagnostic test for virus? *Journal of Virological Methods*, 126: 179-185, 2005.
- 91) IKEDA Y, MOCHIZUKI M, NAITO R, NAKAMURA K, MIYAZAWA T, MIKAMI T, TAKAHASHI E. Predominance of canine parvovirus (CPV) in unvaccinated cat populations and emergence of new antigenic types of CPVs in cats. *Virology*, 278: 13-19, 2000.
- 92) SABINE M, HERBERT L, LOVE DN. Canine parvovirus infection in Australia during 1980. *The Veterinary Record*, 110: 551-553, 1982.
- 93) MACARTNEY L, McCANDLISH IA, THOMPSON H, CORNWELL HJ. Canine parvovirus enteritis II: Pathogenesis. *The Veterinary Record*, 115: 453-460, 1984.
- 94) HAYES MA, RUSSEL RG, BABIUK LA. Sudden death in young dogs with myocarditis caused by parvovirus. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 174: 1197-1203, 1979.
- 95) TRUYEN U, WOLF G, CARMICHAEL LE. The other parvovirus: First description of the minute virus of canines (Canine parvovirus type 1) in Germany. *Tierarztl Praxis*, 24: 511-513, 1996.
- 96) STROMBECK DR, GUIFORD WG. *Small Animal Gastroenterology*, 3rd Edition, Wolf Publishing Ltd, Philadelphia, page 22-24, 328-330, 1991.
- 97) POLLACK RV. Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell Veterinary*, 72: 103-119, 1982.
- 98) AĞAOĞLU Z, AKGÜL Y. Enfeksiyöz hastalıklar. Editör: İMREN HY. *Kedi ve köpek hastalıkları*, Medisan Yayınevi, Ankara, sayfa 367-368, 1998.
- 99) MACARTNEY L, Mc CANDLISH IA, THOMPSON H, CORNWELL HJ. Studies on canine parovirus infection: preparation of challenge virus. *Research of Veterinary Science*, 45: 170-173, 1988.
- 100) DRONE DP, HAMILTON RC, COX JC. . Evaluation of a novel diagnostic test for canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 41: 293-302, 1994.
- 101) DECARO N, ELIA G, MARTELLA V, DESARIO C, COMPOLA M, DI TRANI L, TARSITONA E, TEMPESTA M, BUONAVOGLIA C. A real time PCR assay for Rapid detection and quantitation of canine parvovirus type 2 in the feces of dogs. *Veterinary Microbiology*, 105: 19-28, 2005.
- 102) CHRISTIENSEN RD, ANSTALL HB, ROTHSTEIN G. Review: Deficiencies in the neutrophil system of new born infants and the use of leukocyte transfusions in the treatment of neonatal sepsis. *Journal of Clinical Apheresis*, 1: 33-41, 1982.

- 103) BARTH T, WOHLSEIN P, ROHN K, NOLTE I. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Research of Veterinary Science*, 12: 432-436, 2001.
- 104) GUPTA PK, RAI A, RAI N, RAUT AA, CHAUHAN S. Cloning of canine parvovirus VP2 gene and its use as DNA vaccine in dogs. *Current Science*, 88: 778-782, 2005.
- 105) YEŞİLBAĞ K, YILMAZ Z, ÖZKUL A, PRATELLI A. The role of CPV-2, CDV, canine coronavirus and rotaviruses in the aetiology of neonatal dog diarrhoea in Turkey. *The Veterinary Record*, In press
- 106) PRATELLI A, TEMPESTA M, GRECO G, MARTELLA V, BUONAVOGLIA C. Development of a nested PCR assay for the detection of canine coronavirus. *Journal of Virological Methods*, 80: 11-15, 1999.
- 107) PRATELLI A, TIRELLI A, DECARO N, CAMERO M, ELIA G, GENTILE A, BUONOVAGLIA C. PCR assay for the detection and the identification of a typical canine coronavirus in dogs. *Journal of Virological Methods*, 106: 209-213, 2002
- 108) HASHIMOTO A, HIRAI K. Canine Herpes virus infection. Editor: MORROW DA. *Current therapy in theriogenology*, W. Saunders Comp, Philadelphia pages 516-520, 1986.
- 109) SMITH KC. Herpesviral abortion in domestic animals. *Veterinary Journal*, 153: 253-268, 1997.
- 110) MUNSON L, MARKER L, DUBOVI E, SPENCER JA, EVERMANN JF, O'BRIEN SJ. Serosurvey of viral infections in free-ranging Namibian cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Journal of Wildlife Diseases*. 40: 23-31, 2004.
- 111) VAN MOLL P, ALLDINGER S, BAUMGARTNER W, ADAMI M. Distemper in wild carnivores: An epidemiological, histological and immunocytochemical study. *Veterinary Microbiology*. 44: 193-199, 1995.
- 112) CREEL S, CREEL NM, MUNSON L, SANDERLIN D, APPEL MJ. Serosurvey for selected viral diseases and demography of African wild dogs in Tanzania. *Journal of Wildlife Diseases*, 33: 823-832, 1997.
- 113) HEDRICK PW, LEE RN, BUCHANAN C. Canine parvovirus enteritis, canine distemper, and major histocompatibility complex genetic variation in Mexican wolves. *Journal of Wildlife Diseases*, 39: 909-913, 2003.
- 114) VANDEVELDE M, ZURBRIGGEN A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica (Berl)*, 109: 56-68, 2005.
- 115) İMREN HY. Veteriner İç Hastalıklarına Giriş, Medisan Yayınevi, Ankara, sayfa 35-62, 1994.
- 116) WALLER ST, FEILAN CP, SABINE M, LOVE DN, JONES RF. A serological survey of canine parvovirus infection in New South Wales, Australia. *The Veterinary Record*, 106: 324-325, 1980.
- 117) HITCHCOCK LM, SCARNELL J. Canine parvovirus isolated in UK. *The Veterinary Record*, 105: 172, 1979.
- 118) HASHIMOTO A, TAKIGUCHI M, HIRAI K, KIDA H, CARMICHAEL LE. A serological survey of minute virus of canines (MVC; canine parvovirus type 1) in dogs in Tokai area of Japan. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 49: 249-253, 2001.
- 119) FEINGOLD KR, STAPRANS I, MEMON RA, MOSER AH, SHIGENAGA JK, DOERRLER W, DINARELLO CA, GRUNFELD C. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: Low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *Journal of Lipid Research*, 33: 1765-1776, 1992.

- 120) KIRK RW, BISTNER SI, FORD RB. Hand Book of Veterinary Procedure & Emergency Treatment, 6th Edition, WB Saunders Comp., Philadelphia, 849, 1995.
- 121) SHACKELTON LA, PARRISH CR, TRUYEN U, HOLMES EC. High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 102: 379-384, 2005
- 122) GAMOH K, SENDA M, INOUE Y, ITOH O. Efficacy of an inactivated feline panleucopenia virus vaccine against a canine parvovirus isolated from a domestic cat. The Veterinary Record, 157: 285-287, 2005.
- 123) ÖZKUL A, KELEŞ Ü, KARAOĞLU T, ABALAR M, BURGU İ. Detection and RFLP analysis of canine parvovirus (CPV) DNA by polymerase chain reaction (PCR) in a dog. Turkish Journal of Veterinary Animal Science, 26: 1201-1203, 2002.
- 124) NAKAMURA M, TOHYA M, MIYAZAWA T, MOCHIZUKI M, PHUNG HTT, NGUYEN NH, HUYNH L, NGUYEN LT, NGUYEN PN, NGUYEN PV, NGUYEN NPT, AKASHI HA. A novel antigenic variant of canine parvovirus from vietnamese dog. Archive of Virology, 149: 2261-2269, 2004.
- 125) MANN PC, BUSH M, APPEL MJ, BEEHLER BA, MANTOLI RJ. Canine parvovirus infection in South American Canids. Journal of American Veterinary Medicine Association, 177: 779-783, 1980.
- 126) OTTO CM, REISER TM, BROOKS MB, RUSSEL MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvo viral enteritis Journal of American Veterinary Medicine Association, 27: 1500-1504, 2000.
- 127) DECARO N, DESARIO C, CAMPOLO M, ELIA G, MARTELLA V, RICCI D, LORUSSO E, BUONAVOGLIA C. Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type2 Glu-426 mutant. Journal of Veterinary Diagnostic Investigations, 17: 133-138, 2005.
- 128) GESE EM, KARKI SM, KLAVETTER ML, SCHAUSTER ER, KITCHEN AM. Serologic survey for canine infectious diseases among sympatric swift foxes (*Vulpes velox*) and coyotes (*Canis latrans*) in southern Colorado. Journal of Wildlife Diseases, 40: 741-748, 2004.
- 129) FROCLICH K, STREICH WJ, FICKEL J, JUNG S, TRUYEN U, HENTSCHEKE J, DEDEK J, PRAGER D, LATZ N. Epizootiologic investigations of parvovirus infections in free-ranging carnivores from Germany, Journal of Wildlife Diseases, 41: 231-235, 2005.
- 130) CARMICHAEL LE, POLLOCK RV, JAUBERT JC. Response of puppies to canine-origin parvovirus vaccines. Modern Veterinary Practice, 65: 99-102, 1984.
- 131) SMITH JR, JOHNSON RH. Observations on the use of an inactivated canine parvovirus vaccine. The Veterinary Record, 118: 385-387, 1986.
- 132) GENÇAY T, ONCEL T, KARAOĞLU A.A, SANCAK A, DEMİR B, ÖZKUL A. Antibody prevalence to canine distemper virus (CDV) in stray dogs in Turkey. Revue Médicine Vétérinaire, 155: 432-434, 2004.
- 133) WEISS DJ. New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practitioner, 33:1317-1334, 2003
- 134) BUSH BM. Interpretation of laboratory results for small animal clinicians. Blackwell Scientific Pub., London, page 213-215, 311-330, 1993.
- 135) YILMAZ Z, ILCOL YO, ULUS IH. Investigation of diagnostic importance of platelet closure times measured by Platelet Function Analyzer-PFA 100 in dogs with endotoxemia Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 118: 341-348, 2005.

- 136) YILMAZ Z, YALÇIN E, ILCOL YO. Evaluation of coagulation profiles in dogs with septic shock. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences* 26: 171-176, 2002.
- 137) ILCOL YO, YILMAZ Z, ULUS IH. Endotoxin alters serum-free choline and phospholipid-bound choline concentrations, and choline administration attenuates endotoxin-induced organ injury in dogs. *Shock*, 24: 288-293, 2005.
- 138) ALVAREZ C, RAMOS A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clinical Chemistry*, 32: 142-145, 1986.
- 139) GORDON BR, PARKER TS, LEVINE DM, SAAL SD, WANG JC, SLOAN BJ, BARIE PS, RUBIN AL. Low lipid concentrations in critical illness: Implications for preventing and treating endotoxemia. *Critical Care Medicine*, 24: 584-589, 1996.
- 140) READ TE, HARRIS HW, GRUNFELD C, FEINGOLD KR, KANE JP, RAPP JH. The protective effect of serum lipoproteins against bacterial lipopolysaccharide. *European Heart Journal*, 14: 125-129, 1993.
- 141) SAMMALKORPI K, VALTONEN V, KERTTULA Y, NIKKILA E, TASKINEN MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*, 37: 859-865, 1998.
- 142) CABANA VG, SIEGEL JN, SABESIN SM. Effect of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research*, 30: 39-49, 1989.
- 143) FEINGOLD KR, HARDARDOTTIR I, MEMON RA, KRUL E JT, MOSER AH, TAYLOR JM, GRUNFELD C. The effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. *Journal of Lipid Research*, 34: 2147-2158, 1993.
- 144) GALLIEN JI, KAYE D, O'LEARY WM. Serum lipids in infection. *The New England Journal of Medicine*, 281: 1081-1086, 1969.
- 145) KAUFMANN RL, MATSON CF, BEISEL WR. Hypertriglyceridemia produced by endotoxin: Role of impaired triglyceride disposal mechanisms. *The Journal of Infection*, 133: 548-555, 1976.
- 146) KAWAKAMI M, CERAMI A. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *The Journal of Experimental Medicine*, 154: 631-639, 1981.
- 147) KHOVIDHUNKIT W, KIM MS, MEMON RA, SHIGENAGA JK, MOSER MAH, FEINGOLD KR, GRUNFELD C. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*, 45: 1169-1196, 2004.
- 148) KASDEN SE, KIRKPATRICK JR. Endotoxin and calcium effect on metabolism. *The American Surgeon*, 56: 707-714, 1990.
- 149) SAKAGUCHI S, ABE H, SAKAGUCHI O. Calcium behavior in endotoxin-poisoned mice: especially calcium accumulation in mitochondria. *Microbiology and Immunology*, 28: 517-527, 1984.
- 150) MANN FA, BOON GD, WAGNER-MANN CC, RUBEN DS, HARRINGTON DP. Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. *Journal of The American Medical Association*, 212: 1398-1402, 1998.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, yürütülmesi ve yazılmasında bana destek olan danışmanım Doç. Dr. Zeki YILMAZ'a, değerli görüşleri ile tezimin şekillenmesine katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nilufer AYTUĞ olmak üzere, Prof. Dr. Hasan BATMAZ, Doç. Dr. Engin KENNERMAN, Doç. Dr. Ayşe TOPAL ve Doç. Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e, virolojik analizlerde ki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Annamaria PRATELLI'ye, serum biyokimyasal analizlerde ki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Yeşim ÖZARDA İLÇÖL'e ve sonsuz desteklerini her zaman hissettiğim ailem'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bandırma’da doğdum. 1994 yılında Bandırma Şehit Mehmet Gönenç Lisesi’nden mezun oldum. 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde Lisans eğitimime başladım ve 2000 yılında bu fakülteden derece ile mezun oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. Halen Bursa Nilüfer Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü’nde Veteriner Hekim olarak görev yapmaktayım.