



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
VİH-YL-2014-0001**

**CANİNE PARVOVİRAL ENTERİTİS'Lİ KÖPEKLERDE
KLİNOPTİLOLİT'İN SAĞALTIM ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Emre AKDAĞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ**

AYDIN-2014

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
VİH-YL-2014-0001**

**CANİNE PARVOVİRAL ENTERİTİS'Lİ KÖPEKLERDE
KLİNOPTİLOLİT'İN SAĞALTIM ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Veteriner Hekim
Emre AKDAĞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ**

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Emre AKDAĞ tarafından hazırlanan ‘Canine Parvoviral Enteritis’li Köpeklerde Klinoptilolit’in Sağaltım Etkinliğinin Araştırılması’ başlıklı tez, 04.02.2014 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı ve Soyadı :

Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ

Doç. Dr. Kerem URAL

Doç. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

Üniversitesi :

Adnan Menderes Üniversitesi

Adnan Menderes Üniversitesi

Adnan Menderes Üniversitesi

İmzası:

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Sacide KARAKAŞ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Parvovirus özellikle yavru köpeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve yoğun aşılama programlarına rağmen dünya genelindeki köpeklerde en sık görülen patojenlerden biridir. Etkilenen ve sağaltımı yapılmayan köpeklerde mortalite oranının % 91 gibi yüksek bir rakam olduğu, agresif destek sağaltımı yapıldığı takdirde bu oranın % 4-48 oranına indirilebildiği rapor edilmektedir.

Parvovirus ile enfekte köpekler için gerekli agresif ve uzun süreli sağaltım ile ilişkili yüksek maliyet tablosu araştırmacıları gastrointestinal iyileşmeyi ve hematolojik değerlerin referans aralıklara dönmesini hızlandırmaya yönelik alternatif sağaltımlar aramaya yöneltmiştir.

Klinoptilolit, zeolit adı verilen mineral grubunun doğada büyük miktarlarda ve oldukça saf rezervler olarak bulunan bir üyesidir. Klinoptilolit üzerine yapılan sağlık çalışmalarında klinoptilolit'in antiviral, antitümöral ve antidiyarel olarak etkinliği araştırılmış ve bu alanlarda olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

Klinoptilolit'in farklı virüsler üzerindeki etki mekanizmasının spesifik olmaması, onu bilinen antiviral ilaçlardan daha ilginç kılmaktadır. Klinoptilolit'in viral partiküllerin inaktivasyonunda oral olarak toksik etkisi olmaksızın kullanılabilmesi enterovirüs ve adenovirüsler gibi sindirim kanalını etkileyen virüsler açısından önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada doğal bir mineral olan klinoptilolit'in antiviral ve antidiyareal özellikleri göz önünde bulundurularak köpeklerde parvoviral enteritis sağaltımındaki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu Yüksek Lisans Tezi Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (VTF-12036) numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Canine Parvovirüs Enfeksiyonu	1
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Patogenez	3
1.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	4
1.1.4. Tanı	8
1.1.5. Korunma	9
1.1.6. Sağaltım	10
1.2. Zeolitler	14
1.2.1. Zeolitlerin Genel Özellikleri	14
1.2.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması	15
1.2.3. Klinoptilolit	16
1.2.4. Genel Kullanım Alanları	16
1.2.5. Medikal Kullanım Alanları	17
1.2.5.1. Antibakteriyel Amaçla Kullanım	17
1.2.5.2. Antidiyarel Amaçla Kullanım	18
1.2.5.3. Antiviral Amaçla Kullanım	20
1.2.5.4. Antitümöral Amaçla Kullanım	21
1.2.5.5. Diğer Kullanım Alanları	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. Hayvan Materyali	24
2.2. Muayene ve Değerlendirme Protokolü	24
2.3. Örneklerinin Toplanması ve Analizi	26

2.4.	Sağaltım Protokolü	27
2.4.1.	Standart Sağaltım	27
2.4.2.	Klinopitlolute Sağaltımı	28
3.	BULGULAR	29
3.1.	Klinik Bulgular	29
3.2.	Laboratuar Bulguları	29
3.2.1.	Hematolojik Bulgular	41
3.2.2.	Biyokimyasal Bulgular	41
4.	TARTIŞMA	43
5.	SONUÇ	51
	ÖZET	52
	SUMMARY	53
	KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen Fosfotaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Nitrojen
CK	: Kreatin Kinaz
CO ₂	: Karbondioksit
Cp	: Seruloplazmin
CREA	: Kreatinin
CRP	: C- Reaktif Protein
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
Fe	: Demir
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLU	: Glukoz
HCO ₃	: Bikarbonat
HCT	: Hemotokrit
HGB	: Hemoglobin
Hp	: Haptoglobin
İnBİL	: İndirekt Bilirübin
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
LYM	: Lenfosit
mEq	: Miliekuvalan
MON	: Monosit
Na	: Sodyum

NEU	: Nötrofil
PCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PLT	: Trombosit
PT	: Protrombin Zamanı
RBC	: Eritrosit
SatO ₂	: Oksijen Saturasyonu
SEM	: Standart Hata
TBİL	: Total Bilirubin
TP	: Total Protein
WBC	: Lökosit
\bar{x}	: Aritmetik Ortalama
Zn	: Çinko

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 2.1. Hasta takip formu	25
Çizelge 2.2. Klinik belirtiler skorlama tablosu	26
Çizelge 3.1a Kontrol grubu köpeklerinde klinik skorlama	30
Çizelge 3.1b Kontrol grubu köpeklerinde klinik skorlama	30
Çizelge 3.2a Deneme grubu köpeklerinde klinik skorlama	31
Çizelge 3.2b Deneme grubu köpeklerinde klinik skorlama	31
Çizelge 3.3. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in eritrosit, hemoglobin, trombosit sayıları ile hematokrit değere etkileri	32
Çizelge 3.4. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in lökosit sayılarına etkileri	33
Çizelge 3.5. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in kan asit-baz dengesine etkileri	34
Çizelge 3.6. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in bazı serum akut faz proteinlerine etkileri	35
Çizelge 3.7. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in bazı pıhtılaşma faktörlerine etkileri	36
Çizelge 3.8a Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in serum biyokimyasal parametrelere etkileri	37
Çizelge 3.8b Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in serum biyokimyasal parametrelere etkileri	38
Çizelge 3.9. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in bazı iz elementler üzerine etkileri	39
Çizelge 3.10. Parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in sodyum ve potasyum konsantrasyonları üzerine etkileri	40

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Zeolitin temel yapısı	15
Şekil 1.2. Zeolitlerin moleküler görüntüsü	17

1. GİRİŞ

1.1. Canine Parvovirüs Enfeksiyonu

Köpeklerde parvoviral enteritis çoğunlukla 6-20 haftalık yaş grubundaki genç ve nadir olarak yetişkin köpeklerde görülen (Merck 2014), genellikle akut, fibrinli, nekrotik ve hemorajik enteritis, kimi zaman da myokarditis ile seyreden, hayati öneme sahip bir hastalıktır (Goddard ve Leisewitz 2010, Baştan 2012).

Parvoviral enteritis dünya genelinde geniş bir yayılım gösteren ve yoğun aşılama programlarına rağmen popülasyonda morbidite ve mortalitelere neden olan önemli bir hastalıktır (Goddard ve Leisewitz 2010, Brady ve ark 2012).

Rottweiler, Doberman pinscher, Alman çoban köpeği, Amerikan pitbull terier, Staffordshire terier, Labrador retriever, Springer spaniel, Dachshund ve Yorkshire terier ırkları hastalığa karşı daha hassastır (Glickman ve ark 1985, Smith-Carr ve ark 1997, Day 1999, Goddard ve Leisewitz 2010, Godsall ve ark 2010). Irk duyarlılığının nedenleri tam olarak ortaya konulamamakla birlikte genetik özelliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (Houston ve ark 1996, Kalli ve ark 2010, Aktaş ve ark 2011, Baştan 2012). Köpeklerde parvoviral enteritisin görülme oranı, altı aylık yaştan büyük erkek köpeklerde dişilere göre 2 kat daha fazladır. Hastalığa yaz aylarında kış aylarından daha fazla rastlanıldığı bildirilmektedir (Houston ve ark 1996). Enfeksiyona köpekler dışında *Canidae* familyasından kurt, sırtlan ve tilkilerin de duyarlı olduğu bildirilmektedir (Öcal ve Ünsüren 2009).

Parvovirüs virionu üç protein tarafından oluşturulan ve linear tek iplikli DNA molekülü içeren küresel bir kapsidten meydana gelmektedir (Muzyczka ve Berns 2001). Virüs çoğalmak için hayvanların hematopoetik ve bağırsak dokuları gibi hızlı bölünen hücrelerine ihtiyaç duyar. Etken çoğalırken hücre mitozisini bozar ve hücre ölümüne neden olur (Truyen 1999). Bütün parvovirüsler pH ve ısı değişimi gibi çevre şartlarına son derece dayanıklıdır ve her ortamda uzun süre (5-7 ay) persiste olarak kalabilirler. Ancak

formalin, sodyum hipoklorid, beta propiolakton, hidroksilamin, oksitleyici maddeler ve ultraviyole ışınlama ile virüs inaktive edilebilir (Muzyczka ve Berns 2001).

1.1.1. Epidemiyoloji

Etken *Parvoviridae* ailesine aittir. *Parvoviridae* ailesi *Parvovirinae* ve *Densovirinae* olmak üzere iki alt aileye, *Parvovirinae* ailesi de *Parvovirüs*, *Erythrovirus*, *Dependovirus*, *Amdovirus* ve *Bocavirus* olmak üzere 5 türe ayrılmıştır. *Canine Parvovirüs*, *Feline Panleukopenia Virüs*, *Mink Enteritis Virüs* ve *Rakun Parvovirüs* ile birlikte *Parvovirüs* türü içinde sınıflandırılmıştır (Tattersall ve ark 2005, Decaro ve Buonavoglia 2012).

Canine Parvovirüs tip 1 ve *Canine Parvovirüs tip 2* olmak üzere iki tip parvovirüs türü enfeksiyona rastlanmaktadır (Binn ve ark 1971, Castro ve ark 2007, Baştan 2012). Fakat *Canine Parvovirüs tip 2* genetik ve antijenik olarak *Canine Parvovirüs tip 1* olarak bilinen, köpeklerde neonatal ölümlere yol açan *Canine Minute Virus*'ten tamamen farklıdır (Tattersall ve ark 2005, Decaro ve Buonavoglia 2012). Köpekler için patojenitesi düşük olan *Canine Parvovirüs tip 1*, özellikle 1-3 haftalık yavrularda gastroenteritis, pneumonitis veya myokarditise neden olmaktadır (Binn ve ark 1970, Uwe 2006, Baştan 2012).

2000 yılına kadar hastalığın virüsün *Canine Parvovirüs tip 2a* ve *Canine Parvovirüs tip 2b* adı verilen sırasıyla 1978 ve 1984 yıllarında tespit edilen iki suşu tarafından oluşturulduğu düşünülmekteydi (Shackelton ve ark 2005). Bu iki antijenik varyanttan sonra ilk defa 2000 yılında yeni bir varyant *Canine Parvovirüs tip 2c* İtalya'da bulunmuştur (Buonavoglia ve ark 2001). Daha sonra bu suş Vietnam (Nakamura ve ark 2004) ve İspanya'da (Decaro ve ark 2006) tespit edilmiştir. Güney Amerika'da ise ilk defa Uruguay'da rapor edilmiş (Pérez ve ark 2007), takiben Brezilya (Streck ve ark 2009) ve Arjantin'de (Calderón ve ark 2009) de etkene rastlanmıştır. *Canine Parvovirüs tip 2c*'nin virülensinin, morbidite ve mortalitesinin oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (Goddard 2010).

1.1.2. Patogenez

Parvovirüs viral replikasyon için bağırsak kript hücreleri ve lenfoid organları hedef dokular olarak seçmektedir ancak virüs beyini de içeren tüm dokulara yayılım gösterebilir (Pollock 1982, Elia ve ark 2007, Decaro ve ark 2009a).

Oronasal penetrasyon sonrası, virüs gastrointestinal lenfoid dokularda çoğalır ve enfekte lökositler ile ince bağırsak kriptlerinin germinal epiteline yayılarak ishale sebep olur. İnce bağırsak kriptlerinin germinal epiteline yayılımdan yani organizmaya virüs girdikten 3-4 gün gibi kısa bir süre sonra başlayan virüs atılımı 1-2 haftaya kadar devam eder. Deneysel çalışmalarda, virüsün fekal yayılımının inokulasyondan sonra en erken 3. günde başladığı ve en çok 3-4 hafta kadar devam ettiği bildirilmektedir (Johnson ve Smith 1983, Macartney ve ark 1984, Baştan 2012). Özellikle dolaşım ve doku ilişkili lenfositlerin etkilenmesi ile lenfopeni tablosu oluşur (Pollock 1982). Köpeklerde parvovirüs 2-3 haftalık seronegatif yavrularda kardiyak hücrelerde üreyerek ölümcül miyokarditlere sebep olabilir. Ancak bu formula yavruların çoğunun anneden gelen maternal antikolar sayesinde korunmasından dolayı fazla karşılaşılmamaktadır.

Parvoviral enteritiste, normal olarak bağırsak florasında bulunan anaerobik bakteriler bozulmuş bağırsak mukozasından translokasyon olarak bilinen süreç içerisinde kan dolaşımına geçerek, sistemik yangısal cevap sendromu ve sepsise yol açabilir (Turk ve ark 1992, Otto ve ark 2000, Laforcade ve ark 2003, Prittie 2004, Otto 2007, Yılmaz ve Şentürk 2007). Özellikle *Salmonella sp.*, *Clostridium sp.* ve *Campylobacter sp.* gibi bakteri türleri endotoksemiye ve sepsiseye neden olabilir. (Prittie 2004, Goddard ve Leisewitz 2010, Baştan 2012). Ayrıca yapılan çalışmalarda parvovirüs'e bağlı enfeksiyondan ölen köpeklerin % 90'ının karaciğer ve akciğerlerinde *E. coli* izole edilmiştir (Otto ve ark 1997).

Myeloproliferatif hücrelerin ölümü ve timik lenfositosis immünsüpresyona neden olur. Hasarlı bağırsak çepri ve villus atrofisi nedenli malabsorbsiyon; sıvı ve protein kaybının devamına, bakteriyel sepsis ve endotoksemiye neden olarak hızlı bir şekilde şok ve ölüme yol açabilir. Miyokardit ve pnemoni görülebilen diğer semptomlardır (Goddard ve Leisewitz 2010). Sepsise bağlı olarak böbrek fonksiyon bozuklukları şekillenebilir ve buna bağlı olarak önce oligüri sonra poliüri, proteinüri ve azotemi görülebilir. Bu

değişiklikler akut tubuler nekroz, kortikal nekroz, glomerulonefritis veya interstisyel nefritisin ortaya çıkması ile ilişkilidir (Otto ve ark 2000, Cankurtaran ve Kıyıkım 2002, Bonville ve ark 2004, Fransonn ve ark 2007).

1.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Klinik belirtiler 3-7 günlük bir inkubasyon periyodundan sonra anoreksi, depresyon, kusma, kanlı veya mukoid diyare, değişken derecelerde dehidratasyon ve ateş olarak ortaya çıkar. Genellikle klinik semptomlar başladıktan sonraki 24-48. saatlerde kanlı veya kansız ince bağırsak ishali başlar. Kusma ve ishal ile birlikte oluşan, sıvı ve protein kaybı nedenli dehidratasyon ve hipovolemik şok tablosu ortaya çıkabilir. Parvoviral enteritisli köpeklerde belirgin bir karın ağrısı vardır (Goddard ve Leisewitz 2010). Kan dolaşımındaki bozukluk sonucu, uzamış kapillar dolum zamanı, hipotansiyon, taşikardi, ekstremitelerde soğuma ve vücut sıcaklığında düşme oluşabilir (Prittie 2004).

Pulmoner enfeksiyonlar sonucu oluşabilen respiratorik distres diğer bir klinik bulgu olarak ortaya çıkabilir. Subklinik enfeksiyonlar orta dereceli maternal antikora sahip yavrular ve yetişkin köpeklerde sıklıkla tespit edilmektedir (Decaro ve ark 2005a). Mortalite düzeyleri özellikle yavru köpeklerde yüksektir (% 70 in üzerine çıkabilir), ancak yetişkin köpeklerde bu oran % 1'in altındadır. Parvoviral enteritisli köpeklerde ölüm; myokarditis, sepsis, sistemik yangısal cevap sendromu, endotoksemi ya da dissemine intravaskular koagülasyon gibi komplikasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (Yılmaz ve Şentürk 2007, Baştan 2012). İnce bağırsakların hemorajik enteritisi, genişlemiş mezenterik lenf nodülleri ve peyer plakları parvoviral enteritis sonucu ölen köpeklerde görülen ana lezyonlardır. Histopatolojik olarak ince bağırsaklarda multifokal kript nekrozu ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülmektedir (Greene ve Decaro 2010).

Parvoviral enteritisli köpeklerdeki tipik ultrasonografik görüntü; içi sıvı dolu, abdominal palpasyonda da hissedilebilen atonik ince ve kalın bağırsaklar şeklindedir. Duodenal ve jejunal mukozal tabakalar incelmış veya duvar katmanları belirsizleşmiştir. Luminal-mukozal yüzeyler düzensiz yapıda olup ve hiperekoik mukozal lekelenmeler görülebilmektedir. Görülen bu geniş bağırsak lezyonları mukozal erezyon, ülserasyon ve kript nekrozu gibi histopatolojik verilerle de uyumludur (Stander ve ark 2010).

Total lökosit sayısı değeri parvoviral enteritisli köpeklerde genellikle $2.0 \times 10^9/L$ 'nin altına düşüş eğiliminde olup $0.1 \times 10^9/L$ 'den aşağı düştüğü durumlar da literatürde bildirilmektedir (Apel ve ark 1978, Johnson ve Smith 1983). Ancak yapılan çalışmalarda hastalığın pik yaptığı ve lökopeninin en şiddetli olduğu 5 ve 8. günler arasında total lökosit sayısının genellikle $0.5 \times 10^9/L$ ile $2.0 \times 10^9/L$ arasında olduğu rapor edilmektedir (Appel ve ark 1978). Bu durumun lökositlerin kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerinin yıkımı ve aynı zamanda timüs, lenf düğümleri ve dalak gibi lenfoproliferatif organların gastrointestinal kanaldaki yangı sonucu oluşan büyük lökosit ihtiyacı (özellikle nötrofil) karşısında yetersiz kalması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Şiddetli lökopeniye sahip köpeklerdeki yüksek mortalite oranının, bu köpeklerin septisemiye yol açabilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı olan yüksek duyarlılıklarından kaynaklandığı bildirilmektedir (Prittie 2004).

Total lökosit sayısının virüs kaynaklı lenfopeni ve nötrofil sonucunda oluşan fırsatçı bakteri enfeksiyonları nedeniyle nadiren normal sınırlar içinde de görülebildiği rapor edilmiştir (Prittie 2004).

Mohan ve ark (1991) sağlıklı köpeklerde intestinal lümeden lökosit kaybının normal olarak şekillendiğini ve parvoviral enteritis gibi intestinal hasarlı hastalarda bu kaybın çok daha şiddetli olabileceğini rapor etmektedir. Woods ve ark (1980) lökogramın parvoviral enteritisli hastaların takibinde ve prognozun belirlenmesinde faydalı olduğunu bildirmektedir. Potgieter ve ark (1981) lökopeninin çoğunlukla şiddetli nötropeni sonucu oluştuğu ve bu yüzden nötrofillerin parvoviral enteritiste takip edilmesi gereken en önemli lökosit türü olduğunu bildirmektedir. Mason ve ark (1987) ise lökopeninin hastalığın prognozunun değerlendirilmesindeki tek faktör olamayacağını belirtmektedir. Bütün köpeklerde olmamakla beraber parvoviral enteritis ilişkili lökopeninin, hastalığın şiddeti ve kan örneklerinin alındığı zamanki aşaması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Hoskins 1997).

Nötrofiller köpek kanında en çok sayıda bulunan lökosit türüdür ve bakterilerin, mantarların, mayaların, alglerin, parazitlerin ve virüslerin izole edilmesinden sorumlu olduğu gibi antikora bağlı hücrel sitotoksiteden de sorumludur. Nötrofil sayısındaki değişimler genellikle lökosit sayısında da değişimle sonuçlanmaktadır (Jacobs ve ark 1980,

Latimer ve Rakich 1989, Otto ve ark 1997, Mohan ve ark 1991). Köpeklerde parvoviral enteritiste şiddetli nötropeni, tek başına virüsün kemik iliğindeki mitotik aktif myeloblastların yıkımına neden olmasına bağlanamaz. Ancak endotoksemi ve muhtemel sepsisin nötrofil marginasyonuna neden olması yanı sıra intestinal duvardan şiddetli nötrofil kaybı yoluyla nötropeni şekillenebilir (Goddard ve ark 2008).

Lenfositler sağlıklı köpek kanı içinde en çok bulunan ikinci lökosit türüdür ve humoral ve hücre aracılı bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir (Latimer ve Rakich 1989). Decaro ve ark (2002) parvoviral enteritiste şiddetli lenfopeniye; akut enfeksiyon sonucu endojen kortizol salınımının, virüsün lenfoid dokulardaki direkt etkisi sonucu atrofi ve tahribata yol açmasının, protein kayıplı enteropatilerde olduğu gibi lenf akışının bozulmasının neden olduğu bildirmektedir.

Goddard ve ark (2008) parvoviral enteritisli köpeklerde sağaltım sonrası yaşayan ve ölen hayvanları karşılaştırdıklarında ölen hayvanlardaki lenfopeninin sağaltım başlangıcından 24-48. saatler arasında yaşayan hayvanlara kıyasla daha şiddetli olduğunu belirtmektedir. Bu kapsamda lenfosit sayısı takibinin parvoviral enteritisli köpeklerdeki prognozun belirlenmesinde çok önemli bir lökosit parametresi olduğunu rapor etmişlerdir.

Monositler mononükleer fagosit sisteminin bir parçasıdır, akut ve kronik yangısal durumlarda sık olarak bulunurlar. Monositopeni ise nadir olarak görülür ve klinik olarak çok önemli değildir. Ancak monosit ve nötrofiller ortak kök hücrelerden üretilirler. Kemik iliğinde monosit üretim süresi (3 gün) nötrofil üretim süresinden (6 gün) çok daha kısadır, bu yüzden kandaki monosit sayılarının normele dönmesi nötrofillerden önce olur. Bu durum köpeklerde parvoviral enteritis sonrası oluşan panlökopeni tablosunda da aynı şekildedir. Sonuç olarak lökopenik devrede olan parvoviral enteritisli köpeklerin iyileşme takibinde monosit sayısının izlenmesi faydalı olacaktır (Macintire ve Smith-Carr 1997).

Kemik iliğindeki eozinofil üretimi ise T lenfositler tarafından kontrol edilmektedir. Köpeklerde parvoviral enteritiste görülen eozinopeni'nin sebebinin myelosüpresyon, kemik iliğinden eosinofil üretimini uyaracak olan T lenfositlerin olmayışı veya yüksek konsantrasyonlarda endojen kortizol salınımının kombinasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (Young 2000).

Eritrosit sayısı köpeklerde parvoviral enteritis enfeksiyonu süresince çok az etkilenir. Kemik iliği fonksiyonları virüs tarafından kısa süre baskılandığı için anemi nadiren görülür (Goddard ve Leisewitz 2010). Ancak hastalığın ilerlemiş safhalarında şiddetli intestinal hemoraji ve rehidratasyon terapisine bağlı olarak anemi şekillenebilir. Oksidatif stresi gösteren eritrositlerdeki lipit peroksidaz seviyesinin artması ve antioksidan enzim konsantrasyonlarındaki değişiklik bu hastalardaki aneminin patogenezinde rol oynayabilen etkenlerdir (Panda ve ark 2009). Bu hastalarda aynı zamanda serum çinko konsantrasyonunda da düşüş görülmektedir. Bu durumun çinkonun antioksidan superoksit dismutaz enzim sisteminin önemli bir kısmını oluşturan bir mikro besin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Panda ve ark 2009).

Köpeklerde parvoviral enteritiste kusma ve ishale bağlı olarak hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremi ortaya çıkabilir. Gastrointestinal kayıplara bağlı oluşan hipoalbuminemi sonucu kan kalsiyum konsantrasyonunda da düşüş meydana gelebilmektedir (Bonville ve ark 2004). Dehidratasyon ve doku perfüzyonundaki bozulma nedenli azotemi ve hepatik enzimlerde artış görülebilen diğer biyokimyasal değişikliklerdendir. Gıda alımının durması veya septisemi sonucu hipoglisemi meydana gelebilir (Prittie 2004).

Endotoksin ve tümör nekroz faktör enfekte yavruların kanlarından ölçülebilen diğer değerlerdir. Özellikle tümör nekroz faktör aktivitesinin artması ile mortalitenin artması arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Otto ve ark 2000, Yılmaz ve Şentürk 2007). Endotoksin ve proinflamator sitokinler sistemik yangısal cevabın güçlü mediatörleridir. Ölüm oranı sistemik yangısal cevap sendromu kriterleri gösteren yavrularda (kalp atım sayısı >140/dk., solunum sayısı >30/dk., vücut ısısı > 39.2 °C veya <37.8 °C) göstermeyenlere oranla daha yüksektir (Kalli ve ark 2010).

Parvoviral enteritisli yavru köpeklerde dissemine intravaskular koagülasyon olmadan hiperkoagülasyon bulgusu görülebilmektedir. Bu durumun endotoksin veya sitokin aracılı prokoagülantların endotelial hücreler üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Otto ve ark 2000).

Parvoviral enteritisli köpeklerde asit baz dengesi üzerine yapılan çalışmalarda kusma veya ishalin şiddetine göre, birçok hayvanda kan pH'ının normal, bir kısmının alkali ve çok küçük bir kısmının asidemik olduğu görülmüştür (Heald ve ark 1986). Düşük plazma HCO₃ ve CO₂ değerlerine rağmen normal kan pH'ına sahip olguların çokluğu, intestinal yolla şiddetli HCO₃ kaybı ve kompensatör taşipne ile ilişkili olarak kompensate edilmiş metabolik asidoz oluştuğunu düşündürmektedir (Nappert ve ark 2002).

Plazma sitrülün konsantrasyonu ölçümü insanlarda yaygın ince bağırsak hastalıklarında kullanılan güvenilir bir göstergedir. Dossin ve ark (2011) parvoviral enteritisli köpeklerle sağlıklı köpekleri karşılaştırıldığında, plazma sitrülün konsantrasyonlarının önemli oranda düşük (% 93) olduğunu bildirirken, hastalıktan kurtulanlar ve ölenler arasında anlamlı bir farkın olmadığını rapor etmektedir.

Adrenal ve troid bezlerinin yaşamı tehdit eden hastalıklar karşısındaki aktivitelerinin hayatın devamı için son derece önemli olduğu bildirilmektedir (Schoeman ve ark 2007a, Schoeman ve Herrtage 2008). İnsanlardaki kritik hastalıklara benzer olarak, hastalık vücuda girdikten 24-48. saatler arasındaki yüksek serum kortizol ve düşük serum tiroksin konsantrasyonlarının parvoviral enteritis sonucu oluşan ölümlerle yakından ilişkili olduğu rapor edilmektedir (Schoeman ve ark 2007a, Schoeman ve Herrtage 2008).

1.1.4. Tanı

Köpeklerde parvovirüs enfeksiyonlarının hızlı teşhisi özellikle hayvan barınaklarında, enfekte hayvanların izolasyonu ve kontakta olan şüpheli hayvanlarda sekonder enfeksiyonları önlemek için çok önemlidir. *Coronavirüs*, *Adenovirüs*, *Morbilivirüs*, *Rotavirüs*, *Reovirüs*, *Norovirüsler* gibi köpeklerde diyareye neden olan diğer patojenlerin varlığından ötürü klinik belirtilerden teşhis şüphelidir (Greene ve Decaro 2010). Bu yüzden şüpheli klinik vakalar her zaman için laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Köpeklerdeki parvoviral enteritislerin laboratuvar tanısı için genellikle etkilenen hayvanların dışkıları üzerinden gerçekleştirilen metotlar geliştirilmiştir. Hastalığın geç evrelerinde ise EDTA'lı kan örneklerinin teşhis için daha yararlı olduğu rapor edilmektedir (Decaro ve ark 2005a,b).

Veteriner pratikte antikor temelli yöntemler ile viral antijenleri saptayan testler parvoviral enteritisin teşhisinde kullanılan elverişli metotlardır. Ancak sensitivitelevlerinin, diğer geleneksel tanı yöntemleri gibi moleküler testlerden düşük olduğu bildirilmektedir (Greene ve Decaro 2010). İmmunokromatografik testler moleküler tekniklerle karşılaştırıldığında sensitivitelevlerinin nükleik asit-baz metotlarına göre % 50 'yi geçmediği, ancak spesifitesinin % 100 olduğu rapor edilmektedir (Desario ve ark 2005). İmmunokromatografik testlerin düşük sensitivitelevleri, enfeksiyonun geç döneminde dışkı ile düşük miktarda virüs saçımı ve/veya parvovirüs antikorlarının erken dönemde viral partikülleri hapsedecek derecede yüksek titrede bağırsak lümeninde bulunması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Desario ve ark 2005).

Hemaglutinasyon ve virüs izolasyonu gibi alternatif yöntemler sadece özel laboratuvarlarda yapılabilirmekte ve taze eritrosit gereksinimi ve uzun inkubasyon periyodu gerektirmeleri gibi nedenlerden dolayı çok kullanılmamaktadır (Desario ve ark 2005).

1.1.5. Korunma

Köpek parvoviral enteritisten korunmanın ana yolu geniş aşılama programlarıdır. İnaktif aşilar sadece kısa süreli bağışıklık oluşturduğu için, modifiye canlı virüs aşilar daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Orijinal tür *Canine parvovirüs tip 2* ya da varyantı *Canine parvovirüs tip 2b* kullanılarak hazırlanan bu aşilar, yavruları hastalığa karşı koruyacak kadar etkili, aşı sonrası reaksiyonların çok nadir gözlenmesinden dolayı da güvenlidir (Decaro ve ark 2007b). *Canine parvovirüs tip 2* karşı aşılanan köpekler uzun süreli bağışıklık kazanır. Aşılanan annelerden doğan yavrular yaşamlarının ilk bir kaç haftasında enfeksiyona karşı maternal antikorlar tarafından korunur. Hastalık bu nedenle neonatalerde erken dönemde ender olarak görülür (Rice ve ark 1982, Baştan 2012).

Aşılamaya rağmen korunmanın oluşmamasının ana nedeni ise kolosturum ile anneden yavrulara aktarılan yüksek seviyedeki maternal antikorlardır. Bu yüzden aktif bağışıklık ile etkileşimi önlemek için aşilar yavrulara maternal antikor seviyeleri düştükten sonra uygulanmalıdır (Greene ve Decaro 2010). Maternal antikorlarla olan etkileşimin üstesinden gelebilmek için yüksek titreli aşilar (Burtonboy ve ark 1991) ve intranasal aşı uygulamaları (Martella ve ark 2005) gibi değişik stratejiler de ileri sürülmüştür. Dünya Küçük Hayvan Veteriner Hekimliği Derneği Aşı Rehberi Grubu, dayanıklı maternal

antikorlara sahip olan yavrularda tam korunmanın sağlandığından emin olmak için, parvovirüs aşılama sürecinin bitirilmesinin 14-16 haftalık yaşa kadar ertelenmesini önermektedir. Ayrıca *Canine parvovirus tip 2* bazlı aşuların antijenik varyantlara karşı tam etkinliği konusunda da bazı endişeler vardır (Kapil ve ark 2007, Decaro ve ark 2008a, 2009a).

Aşılama programları, ölümleri ve virüs yayılımını büyük ölçüde azaltan sürü bağıışıklığının köpek popülasyonlarında oluşmasını sağlamış ancak yeni parvovirüs varyantlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur. Günümüzde antijenik varyantlar, birçok ticari aşıda halen kullanılmakta olan orijinal *Canine parvovirüs tip-2*'nin yerini tamamen almıştır.

1.1.6. Sağaltım

Köpeklerde parvovirüse bağlı şekillenen enteritislerde etken spesifik bir sağaltım bulunmadığı için, destekleyici sağaltım yapılmaktadır. Hastalığın hospitalizasyon olmaksızın sağaltımı, hasta sahiplerine verilen oral sağaltım programları hastalık sonucu gelişen kusma karşısında başarısız olacağından mümkün değildir. Bu yüzden hasta hospitalize edilerek agresif sıvı sağaltımı ile antibiyotik, antiemetik, antihelmentik gibi ilaçlar kombine edilip sıkı gözlem altında tutulmalıdır.

Sıvı sağaltımı hem dehidratasyonun giderilmesi ve dolaşımdaki kan hacminin düzene sokulması hem de elektrolit asit-baz bozukluklarının düzeltilmesi için son derece önemlidir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004). Parvoviral enteritisli köpeklerde sıvı sağaltımı, fiziksel muayeneye ek olarak elektrolit ve asit-baz durumu göz önünde bulundurulacağından son derece karmaşık olabilir (Brown ve Otto 2008).

Sıvı uygulama yolu tercihen intravenöz olarak seçilir ama sıvı kaybı ve diğer etkenlerden ötürü intravenöz uygulama yapılamayan, hızlı sıvı uygulaması yapılması gereken yavrularda kemik içi uygulamada tercih edilebilir. Parvovirüs enfeksiyonundan ötürü immunsupresif olan bu hayvanlarda, bütün intravenöz kateterizasyon prosedürünün aseptik koşullarda yapılması ve kateter bakımına özen gösterilmesi, katater bağlantılı oluşabilecek enfeksiyonların (septik poliartrit ve diskospondilitise kadar varabilecek apse

ve sellülitis) önüne geçmek adına çok önemlidir. Bütün intravenöz kataterler maksimum 72 saat kullanım sonunda yenilenmelidir (Lobetti ve ark 2002).

İzotonik kristalloid solüsyonlar orta dereceli dehidratasyonların sağaltımı amacıyla subkutan ve intraperitonel olarak da uygulanabilmektedir. Ancak hem dolaşım bozukluğu olan hem de şiddetli lökopenik hastalarda enfeksiyon riski nedeniyle bu yollarla kullanım kontraendikedir (Prittie 2004, Brown ve Otto 2008). Başlangıç sıvısı olarak intravenöz izotonik dengeli elektrolit solüsyonları kullanılabilir (örn., Laktatlı Ringer). Uygulama hızı hayvanın genel kondüsyonuna göre değişebilir ancak sıvı açıkları mümkün olduğu kadar çabuk kapatılmalıdır (1-6 saat içinde) (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004).

Intravenöz sıvı volümü normal seviyeye getirildikten sonra devam eden kayıplar hesaplanarak perfüzyona devam edilir. Parvoviral enteritisli yavru köpekler devam eden kusma diyare ve anoreksi nedenli hipokalemi ve hipoglisemi (özellikle küçük ırklarda) oluşumuna yatkındırlar. Şiddetli hipokalemi kas zayıflığı, gastrointestinal ileus, kardiyak aritmi ve poliüri ile sonuçlanabilir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004). Serum potasyum, glukoz, total protein düzeyleri ve hematokrit değerinin günde bir defa kontrol edilmesinde fayda vardır. Gerekli durumlarda potasyum klorid uygulamaları sıvı sağaltımı ile beraber yapılabilir. Ancak uygulamalar klinisyen tarafından iyi hesaplanmalı ve uygulama hızı 0.5 mEq/kg/saati geçmemelidir. Aksi takdirde normal kardiyak fonksiyonlar üzerinde yan etkiler görülebilir (Brown ve Otto 2008).

Parvoviral enteritisli yavru köpeklerde genellikle intestinal villilerin yıkımıyla ilişkili olarak şiddetli protein kayıplı enteropatiler şekillenir. Eğer bu nedenle total protein 35 g/L'nin altına düşerse veya hastada üçüncü bölgeye sıvı kaybı bulgusu varsa kolloidler (hetastarch veya dextran 70) sıvı sağaltımına ilave edilebilir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004). Ancak endojen hepatik albümin üretiminin kısıtlanmasının önüne geçebilmek için agresif kolloid sağaltımından kaçınılmalıdır (Mazzaferro ve ark 2002).

Kan ürünlerinin sağaltımındaki rolü üzerindeki araştırmalar devam etmektedir. Taze donmuş plazma transfüzyonu, dolaşımdaki virüsü nötralize etmeye ve hastalıkla ilgili oluşan sistemik yangısal yanıtın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilecek onkotik komponentleri (albümin), immunoglobulinleri ve serum proteaz inhibitörlerini içermesi

nedeniyle parvoviral enteritis sağaltımında önerilmektedir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Mazzaferro ve ark 2002). Ancak taze donmuş plazma hastanın albümin ihtiyacını karşılamakta yetersizdir ve plazma albümin seviyesinde küçük bir artış sağlamak için yüksek volümlerde uygulanması gerekmektedir (Mazzaferro ve ark 2002, Brown ve Otto 2008). Transfüzyon reaksiyonları, etkinliğinin yeterli derecede olmaması, sentetik kolloidlerin hazır olarak bulunabiliyor olması gibi nedenlerle taze donmuş plazmaların hastanın kolloid onkotik basıncını veya serum albümin konsantrasyonunu arttırmak amacıyla kullanımı önerilmemektedir (Brown ve Otto 2008). Hayvanlar üzerinde albümin takviyesi ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar son derece yetersizdir ve parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltımında plazma transfüzyonunun etkinliğine dair herhangi bir çalışma yapılmamış sadece plazma uygulamasının pasif immunizasyon oluşturabileceği anekdot olarak aktarılmıştır.

Geçmiş yıllarda köpeklerdeki parvoviral enteritis sağaltımında 24 – 72 saat boyunca ağızdan beslenmenin kesilmesi önerilmekle beraber bu görüş yerini erken enteral beslenmeye başlama ile değiştirmiştir. Mohr ve ark (2003) yaptığı bir çalışmada nazoözefagial tüp ile erken enteral beslenme uygulanan yavrular kusma geçene kadar ağızdan beslenme kesilen yavrularla karşılaştırıldığında, daha erken klinik iyileşme, önemli kilo artışı, bağırsak fonksiyonlarında daha hızlı düzelme göstermişlerdir. Gastrointestinal hastalıkların iyileşme sürecinde kullanılmak üzere çeşitli ticari mamalar formüle edilmiştir. Devam eden kusma karşısında besleme kolay sindirilebilir diyetlerle küçük kısımlar halinde yapılmalı ve iyileşme ile birlikte kademeli olarak normal diyete geçilmelidir.

İntestinal parazitlerle beraber oluşan parvoviral enteritis koenfeksiyonunda intestinal hücrelerin yıkımlanması ve buna bağlı viral replikasyon artar. Bu yüzden koenfeksiyon göz önünde bulundurulmalı ancak oral antiparaziter sağaltım kusma kesilmeden yapılmamalıdır (Brunner ve Swango 1985).

Parvoviral enteritisli köpeklerde kusma, intestinal kript hücrelerinin yıkımlanması, anormal intestinal motalite ve endotoksin kaynaklı sitokin aktivasyonunun lokal irritasyona yol açıp kusma merkezi ve kemoreseptör bölgenin aktivasyonuna neden olması sonucu meydana gelir (Mantione ve Otto 2005). Şiddetli kusma sonucu vücutta sıvı ve elektrolit

kaybı oluşur. Parvoviral enteritisli köpeklerde kusmanın önlenmesi için en sık kullanılan antiemetikler; metoklopramide, proklorperazine ve ondansetrondur. Yeni nesil olarak ise maropitant sitrat birçok durumda kullanılabilen güvenli, etkisini hızlı gösteren ve geniş spekturumlu bir antiemetik olarak ortaya çıkmıştır. Metoklopramide kemoreseptör tetik noktasını bloke eden, üst intestinal sistem motilitesini stimüle ve koordine eden ve alt özefagial sfinkterdeki basıncı arttıran bir dopaminerjik antagonisttir. İnvaginasyon riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Proklorperazin kemoreseptör noktasının stimülasyonunu sınırlandıran bir fenotiazin derivatıdır. Ondansetron ise periferik ve merkezi olarak kusmayı inhibe eden bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004, Mantione ve Otto 2005). Maropitant sitrat ise sentral sinir sistemindeki neuropeptid substance P'nin farmakolojik etkisini bloke eden neurokinin reseptör antagonistidir.

Fazla sayıda olgu ile yapılan retrospektif bir çalışmada antiemetiklerin kusmayı tamamen kontrol altına alamadığı ve antiemetik kullanılan yavruların antiemetik ilaçların komplikasyonlarından ötürü (hipotansiyon, depresyon belirtileri, immun modilasyon, vb.) genellikle daha uzun hospitalizasyon sürelerine ihtiyaç duydukları görülmüştür. Ancak yarar-zarar ilişkisi göz önüne alındığında parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltımında antiemetiklerin kullanımının endike olduğu görülmüştür (Mantione ve Otto 2005).

Bağırsak bariyerinin bozulması ve şiddetli lökopeniye yol açan köpek parvoviral enteritislerde intravenöz, geniş spekturumlu, bakterisidal antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Bu bağlamda B-laktam antibiyotiklerin (ampisilin 22 mg/kg İV her 8 saatte) aminoglikozitlerle (amikasin, 20mg/kg İV, İM veya SC günde bir defa) veya kinolonlarla (enrofloksasin 5mg/kg günde 2 defa) kombinasyonu geniş kapsamlı bir etki sağlar. Kinolonların düşük doz olarak 5 mg/kg dozunda 12 saat arayla kısıtlı süre (mümkünse 5 günden daha az) yavrularda oluşabilecek kıkırdak deformitelerinin önüne geçmek için önemlidir. Dışkıda protozoal etken bulunduğu takdirde metronidazole (15-20 mg/kg günde 2 defa) kullanılmasında endikedir (Macintire ve Smith-Carr 1997, Prittie 2004).

Parvoviral enteritisli yavru köpeklerin sağaltımında son dönemde daha çok immunoterapi yöntemleri üzerinde durulmaya başlanmıştır. Rekombinant İnsan granülosit

stimüle edici faktör kullanımı şiddetli lökopenik parvoviral enteritisli köpeklerde denenmiş ancak bugüne kadar araştırmacılar yararlı etkileri hakkında bir kanıt bulamamışlardır (Cohn ve ark 1999, Mischke ve ark 2001). Rekombinant bakterisidal protein'in plazma endotoksin konsantrasyonunu ve sistemik klinik belirtilerin şiddetini azaltma özelliğinden dolayı parvoviral enteritis sağaltımındaki etkinliği araştırılmış ancak kullanım ile ilgili yararlı etkisi şüana kadar görülmemiştir (Otto ve ark 2001). İnterferonların virüs replikasyonuna etki edebilecek çeşitli hücresel ve immün fonksiyonları düzenleme özellikleri vardır. Feline interferon- ω ile yapılan çalışmalarda köpeklerde parvovirüs nedeni şiddetli enteritislerde önemli derecede iyileşme sağladığı ve mortalite oranını düşürdüğü görülmüştür (Ishiwata ve ark 1998, Mari ve ark 2003). Neuraminidase inhibitörü antiviral bir ilaç olan oseltamivirin'in de köpeklerde parvoviral enteritiste kullanımı araştırılmış ancak parvovirüs replikasyonu neuraminidase'a dayanmadığı için çalışmada oseltamivirin yararlı bir etkisi görülmemiştir.

1.2. Zeolitler

Zeolitler, ilk kez 1756 yılında bir mineral grubu olarak tanımlanmış ancak kristal yapılarının çözümlenmesi 1930'lu yıllarda yapılmış ve 1948 yılında yapay zeolitler üretilmeye başlanmıştır. Zaman içerisinde yapay üretimin pahalı olduğunun anlaşılması üzerine, doğal zeolit yataklarının arama çalışmaları hızlandırılmıştır (Danabaş 2009).

1.2.1. Zeolitlerin Genel Özellikleri

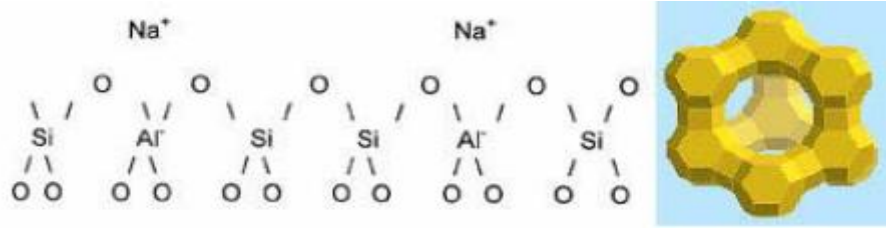
Zeolitler doğada yaygın bir şekilde bulunan gözenekli, alkali ve toprak alkali katyonları içeren sulu, kristal alüminosilikat minerallerinin bir ailesidir.

Düşük maliyeti ve katyon değişimi kapasitesi yüksek olması gibi değerli özellikleri nedeni ile ayrıştırma ve saflaştırma işlemlerinde elek olarak yıllarca kullanılmıştır. Zeolitler bir kafese benzeyen, alkali katyonlar ve su ihtiva eden, milyonlarca kanal ve boşluk içermektedir (Wang ve Peng 2010). Zeolit yapısındaki kanallara (boşluklara) giren sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, stronsiyum, baryum gibi alkali ve toprak alkali katyonlar iskelete zayıf bağlarla bağlanmış olduklarından zeolit içinde bulunduğu çözeltideki katyonlarla yer değiştirebilirler. Bu nedenle zeolitler etkin iyon değiştirici olarak kullanılabilirler.

Doğal zeolitlerin kristal yapıları ve nem çekme özellikleri bozulmadan absorbe ettikleri suyu geri verebilmektedirler. Bu özellikleri nedeniyle aktifleştirilmiş doğal zeolitler, desikant (nem çekici) olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca; zeolitlerin düşük bağıl nemlerde bile nem çekme özelliklerini yitirmemeleri, zeolitlere özgü çok önemli bir özellik olarak ön plana çıkmaktadır (Wang ve Peng 2010).

Toz haline dönüştürülen zeolitler yendiklerinde, hemen hemen bütün silikatlar gibi eylemsizdir ve gıda veya vücut sıvılarıyla reaksiyona girmemektedir. Farelerle ve sıçanlarla yapılan toksikolojik çalışmalarda, 6-12 ay arası bir dönem içinde uygulanan zeolit klinoptilolit, sağaltımın toksik etkisi olarak düşünülebilecek hiçbir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür (Slavko ve ark 2004).

Zeolitin en küçük yapı birimi silikon tetraoksit ya da alüminyum oksit dörtyüzlüsüdür (Şekil 1.1.) (Dyer 1988). Zeolit minerallerinin volkanik taş küllerinde ilk keşiflerinden beri, dünyanın birçok yerinde bulunmuştur. Günümüzde dünyada zeolit üretiminde ilk sırada, 61000 ton ile Japonya yer alırken, zeolit üreten diğer ülkeler arasında; ABD, Kanada , Avustralya ve Küba yer alır. Türkiye'nin zeolit rezervi 45.8 milyar ton olup, Ankara, İzmir, Manisa, Balıkesir, Kütahya ve Kapadokyada zeolit rezervleri bulunmaktadır (Sarıoğlu 2005, Şentürk ve ark 2010).



Şekil 1.1. Zeolitin temel yapısı

1.2.2. Zeolitlerin Sınıflandırılması

Yaklaşık 50 farklı doğal zeolit varlığı bilinmekte ve 150 den fazlası endüstriyel kataliz veya detarjan üretimi gibi özel uygulamalar için sentezlenmektedir. 9 zeolit mineralinin doğada büyük miktarlarda ve oldukça saf rezervler olarak bulunduğu

anlaşmıştır. Bunlar; klinoptilolit, analsim, şabazit, eriyonit, ferriyonit, hölandit, lomantit, mordenit ve filipsittir (Melenova ve ark 2003).

1.2.3. Klinoptilolit

Dünyada rezerv olarak en çok bulunan ve teknolojik özellikleri en iyi olanlardan biri Klinoptilolit olup, suyu, gazları ve metal iyonlarını bünyesinde değişebilir durumda tutabilen, zararlı elementler içermeyen, 750 °C kadar sıcaklığa, asit ve bazlara (pH:1,5-11) dayanabilen doğal bir mineraldir (Melenova ve ark 2003). Klinoptilolit, göller ve deniz sularında milyonlarca yıldır bulunan volkanik küllerin devitrikasyonu (cam bir materyalin kristal bir materyale dönüşmesi gibi) ile oluşan doğal bir zeolittir ve bütün zeolitler içinde en çok araştırılan ve en yararlı olarak kabul görmüş olanıdır (Melenova ve ark 2003).

Klinoptilolit'in kurşun, kadmiyum, cıva ve nikel gibi ağır metalleri bağlama özelliğinin olduğu bilinmektedir (Mondale ve ark 1995). Bu metallerin bilinen biyolojik bir rolleri olmadığı gibi yüksek derecede toksiktirler. Klinoptilolit üzerine yapılan sağlık çalışmalarında klinoptilolit'in antiviral, antitümöral ve anti diyarel olarak etkinliği araştırılmış ve bu alanlarda olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Klinoptilolit'in farklı virüsler üzerindeki etki mekanizmasının spesifik olmaması, onu bilinen antiviral ilaçlardan daha ilginç kılmaktadır (Hunter 1985). Klinoptilolit'in viral partiküllerin inaktivasyonunda, oral olarak toksik etkisi olmaksızın kullanılabilmesi enterovirüs ve adenovirüsler gibi sindirim kanalını etkileyen virüsler açısından önemli olduğunu göstermektedir. Klinoptilolit içeren doğal silikat materyallerin farklı biyolojik aktiviteler sergilediği görülmüş ve iyi bir aşı adjuvantı olarak ve diyarenin sağaltımında başarıyla kullanılmıştır (Pavelic ve ark 2001).

1.2.4. Genel Kullanım Alanları

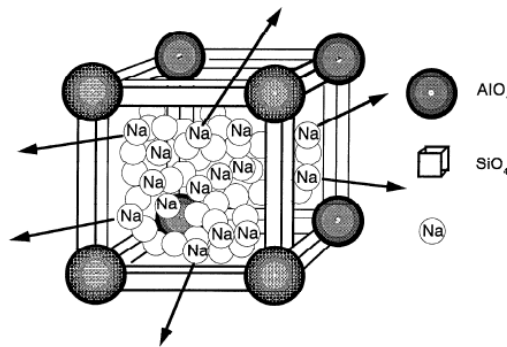
Doğal zeolitlerin eşsiz absorpsiyon, katyon değişimi, dehidratasyon-rehidratasyon ve katalitik özelliklerinden yararlanılarak birçok uygulama geliştirilmiştir. Doğal zeolitler nükleer atık ve döküntülerden sezyum ve stronsiyum'un, kentsel, endüstriyel ve tarımsal atıklar ile içme sularından amonyağın uzaklaştırılmasında, bilimsel tarım ve bahçecilikte toprak ıslahında, hayvan barınaklarında altlıklara eklenerek, ortaya çıkan amonyak gazını absorbe etmek suretiyle amonyağın hayvan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini gidermede,

yem katkısı olarak yemlere katıldığında; mikotoksinleri ve mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek suretiyle antibiyotik kullanımının azaltılmasında, yemdeki besleyici maddeleri absorblayıp daha etkin bir yem tüketimi sağlamada, canlı ağırlığı, yumurta ve süt verimini artırma amacıyla, doğum felcinin şiddetini azaltmak, kedi kuşlarında koku giderici, solar soğutucularda enerji eşanjörü ve diyaliz ünitelerinde amonyak filtresi gibi kullanım alanları bulmuştur. Uzay çalışmalarında topraksız bitki üretiminde ve son olarak kesik ve yara iyileşmesinde kullanım alanı bulması ve gelecekte kullanım alanının daha da genişleyecek olduğunun düşünülmesinden dolayı doğal zeolitler günümüzde çok önemli mineral ürünler olarak kabul edilir (Parlat ve ark 1999, Oğuz ve ark 2000, Oğuz ve Kurtoğlu 2000, Polat ve ark 2004, Deligiannis ve ark 2005, Katsoulos ve ark 2005, Demirel 2008).

1.2.5. Medikal Kullanım Alanları

1.2.5.1. Antibakteriyel Amaçla Kullanım

İnorganik bileşiklerden olan zeolitler erime ve buharlaşma noktaları, düşük maliyetleri ve toksik olmamaları gibi farklılıklarıyla diğer geleneksel antibakteriyel ajanlardan ayrılırlar. Zeolitlerin üç boyutlu ve aluminosilikatlardan oluşan bir yapısı vardır. Bu yapının ortasında geniş bir kavite şekillenmiştir ve bu kavite içinde yüksek oranda Na iyonları bulunmaktadır (şekil 2). Metal iyonlarının antibakteriyel etkilerinden dolayı zeolitler yarı kalıcı bir antibakteriyel etkiye sahiptirler (Dorset ve McCourt 1997). Bakır iyonları içeren zeolitler gram negatif ve gram pozitif bakterilerin her ikisine karşı iyi bir antibakteriyel aktivite göstermiş ve etkileri kısa süre içinde ortaya çıkmıştır.



Şekil 1.2. Zeolitlerin moleküler görüntüsü

Zeolitlerin bu özelliği birçok değişik durumda kullanılmıştır. İlk olarak silikonun kaplanması kullanılmış ve ilk klinik çalışmalar, bu yolla idrar kesesine yerleştirilecek kalıcı kataterler hazırlanarak yapılmıştır. Uchida ve ark (1992) bu ürünü üriner sistem enfeksiyonlarında ilk defa kullanarak ve enfeksiyonun kontrolündeki potansiyelini ortaya koymuşlardır. Bu amaçla ürolojik problemlili, alt üriner sistem obstrüksiyonu ve nörojenik idrar kesesine sahip, uzun süreli kalıcı balon katater uygulanması gereken 11 hastaya bu kataterleri uygulamış ve 3-7 ay boyunca herhangi bir yan etki görülmezsizin başarıyla kullanmışlardır. Antibakteriyel balon kataterin *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı bakteriasidal etkisi olduğu bildirilmektedir.

Zeolit tozu fosfat içerikli tuz solüsyonu ile % 3 oranında süspansiyon edilerek ağız çalkalama solüsyonu hazırlanmıştır. Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda kontrol grubu ile plasebo karşılaştırıldığında, solüsyon kullanan hastalarda plak oluşumunun azaldığı görülmüştür (Morishita ve ark 1998).

Yapılan bir başka *in vitro* çalışma zeolitlerin *Candida albicans* ve aynı zamanda *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kaynaklı nazokomial solunum enfeksiyonlarına karşı kuvvetli antimikrobiyel etkisi olduğunu göstermiştir (Matsuura ve ark 1997).

Zeolitlerin keşfedilen diğer antibakteriyel etkilerinden biride diş hekimliğinde uretan akrilat monomer pasta içine karıştırılarak geçici dolgu malzemesi olarak kullanılmasıdır. Bu materyal *in vitro* olarak *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus mitis*'e karşı önemli antibakteriyel etki göstermiştir (Hotta ve ark 1998).

1.2.5.2. Antidiyaretik Amaçla Kullanım

Zeolitlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, zeolit kullanımının intestinal hastalıklara zemin hazırlayacak yada neden olacak etmenlerin eliminasyonunda faydalı olduğuna dair çalışmalar bildirilmektedir (Panousis ve ark 2005). Klinoptilolit ile yapılan çalışmalarda zeolitlerin intestinal geçiş hızını azaltma ve su adsorbsiyon özellikleri dışında, dışkı kıvamını sıkılaştırma gibi etkilerinin olduğu da rapor edilmektedir (Panousis ve ark 2005).

Torii (1974)'nin yemlerine % 6 oranında klinoptilolit ilave edilen domuzlarda ishal ve diğer intestinal hastalıklar nedenli ölümlerin azaldığını rapor etmesinden itibaren yıllar içerisinde benzer sonuçlar elde edilen çalışmalar yayınlanmaktadır.

Wells ve Kilduff (1985) *Nippistiongylus brasiliens* ile enfekte erkek ratların yemlerine 50 g/kg dozunda klinoptilolit ilavesinin α -D-glukozidaz restorasyonunu ve ince bağırakta aminopeptitaz enzim aktivitesini kolaylaştırdığını bildirmektedir.

İnsanların gastrointestinal sistemine en yakın sisteme domuzların sahip olması ve yapılan çalışmalarda elde edilen önemli sonuçlar araştırmacıları, insanlarda oluşan akut diyaretik hastalıkların sağaltımı için doğal klinoptilolit içeren antidiyaretik ilaç araştırmalarına yöneltmiştir. Bu amaçla insanlar üzerinde etkili doz çalışmaları (Lopez ve ark 1992), etiyolojik çalışmalar (Ocampo 1992), diyabetik hastalarda oluşan nöropatik diyare üzerine çalışmalar (Fernandez ve ark 1992), gıda intoksikasyonu sonucu oluşan diyarelerde kullanım üzerine çalışmalar yapılmıştır (Balcarcel ve ark 1992).

Barkto ve ark (1995), buzağı ishallerinde yemlere sağaltım amaçlı 2 g/kg canlı ağırlık, koruma amaçlı 1g/kg canlı ağırlık dozunda klinoptilolit ilave edilmesinin, diyareyi önlemedeki etkinliğinin (% 68,7), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (% 18,0) yüksek olduğu rapor etmektedirler.

Farklı oranlarda kolostrum ve süte klinoptilolit katılan buzağılarda 1g/kg klinoptilolit ilavesinin diyare oluşmasını azalttığı ancak pasif immunité üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmektedir (Sadeghi ve Shawrang 2008).

Vırgula ve ark (1988), zeolitlerin buzağılardaki diyare sendromu üzerindeki iyileştirici etkisinin, metabolik asidozun giderilmesinin bağırsak lümenindeki ozmotik basınca etkimesi sonucu yada enteropatojen *E.coli*'nin tutulumunun artmasına bağlı olduğunu rapor etmektedir. Enteropatojenik *E.coli*'nin zeolit partiküllerinin yüzeyi tarafından tutulumuna dair şüana kadar literatürde bilinen bir bilgi yoktur. Ancak, klinoptilolit'in *in vitro* olarak termo-labil *E.coli* enterotoksinini absorbe etme ve kısmi olarak inaktive etme özelliği olduğu ve böylece enterotoksinin intestinal hücrelerin membran reseptörlerine bağlanmasını azalttığı bildirilmektedir (Ramu ve ark 1997).

Sardinas ve ark (1991) üç farklı test grubu ile büyüme dönemindeki domuzların diyaretik sendromları üzerine yaptıkları çalışmada; birinci gruba diete % 20 oranında doğal klinoptilolit, ikinci gruba antibiyotik verilmiş, üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenip herhangi bir medikal uygulama yapılmamıştır. Çalışma sonucunda iyileşme oranları sırasıyla % 71, % 58,5 ve % 17,1 olarak belirlenmiştir. Mortalite oranlarının ise sırasıyla % 13, % 16 ve % 34,3 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak klinoptilolit'in bir antibiyotik olmamasına karşın diyarenin etiyolojisinde rol oynayan *Treponema spp* (% 48,7), *E.Coli* (% 12,8), *Salmonella spp* (% 10,3) ve *Salmonella+Treponema* (% 10,3) gibi bakterilere karşı etkili olduğunu rapor etmektedirler.

1.2.5.3. Antiviral Amaçla Kullanım

Grece ve Pavelic (2005), klinoptiloliti su içinde değişik dozlarda süspanse edip farklı titrelerde *adenovirüs*, *enterovirüs* ve *herpesvirüs* içeren hücre kültürleri içine koyarak, viral proliferasyonu, oluşturdukları sitopatik etkiye göre değerlendirdikleri çalışmada, 12, 25 ve 50 mg/ml'lik süspanسیونların viral proliferasyon üzerinde inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Bright ve ark (2009) klinoptilolit'in iyon değiştirme özelliğini kullanarak gümüş, bakır ve çinko gibi metal iyonları ile zenginleştirilmiş klinoptilolit tozunu fosfat ile zenginleştirilmiş süspanسیون içinde insan *Coronavirüs*, *Calicivirüs* ve *Feline İnfeksiyöz Peritonitis Virüs*'e karşı antiviral olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak gümüş ve gümüş-bakır kombinasyonu ile zenginleştirilmiş klinoptilolit içeren süspanسیون içinde virüs popülasyonlarının önemli derecede düştüğü bildirilmektedir.

Klinoptilolit'in virüsler üzerindeki etkisinin iyon değiştirme özelliği ile viral partiküllerin morfolojisini destabilize ederek olduğu rapor edilmektedir (Grece ve Pavelic 2004). Sahip olduğu bu özellik klinoptiloliti adenovirüs ve enterovirüs gibi sindirim kanalını enfekte eden virüslere karşı ilginç kılmaktadır.

Gümüş ve bakır içeren klinoptilolit'in birçok farklı virüs türüne karşı etkinliği olması, viral patojenler tarafından çevrenin kontaminasyonun ve hastalık yayılımının azaltılmasında potansiyel olarak kullanımı için umut vericidir. Ancak çeşitli metal iyonları içeren klinoptilolit ile yapılacak farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2.5.4. Antitümöral Amaçla Kullanım

In vitro doku kültürü çalışmalarında mikronize klinoptilolit'in protein kinase B'yi inhibe ettiği, bazı tümör supressör proteinlerin sentezini indüklediği ve kanserli dokudaki hücre büyümesini bloke ettiği bildirilmektedir (Pavelic ve ark 2001).

Katic ve ark (2006), klinoptilolit'in *in vitro* olarak hücre ortamı üzerinde gösterdiği indirekt etki yoluyla antitümöral etki gösterdiğini rapor etmektedir. Bu etkinin klinoptilolit'in kısmi olarak da olsa ortamdaki büyüme faktörlerini adsorbe etme ve kalsiyum konsantrasyonunda değişikliğe neden olma özelliği ile oluştuğu, serum ve bağırsaklardan aktif substansların adsorbsiyonunun klinoptilolit'in hareket mekanizmasını açıklaması bakımından önemli olduğu belirtilmektedir.

Zarkovic ve ark (2003), klinoptilolit'in kanser hücrelerinin metabolik hızını düşürdüğünü ve doksorubisin ile kombine kullanımının, doksorubisin'in antikanser etkisini arttırarak özellikle pulmoner metastazlar üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu bildirmektedir. Aynı çalışmada 28 gün boyunca klinoptilolit ile beslenen farelerin karaciğerlerindeki lipid peroksidasyonun azaldığı, bu azalmanın klinoptilolit'in hücrelerde DNA hasarına, mutasyona ve kanserli hücre oluşumuna neden olan oksidatif stres oluşumunu azaltma özelliğinden kaynaklı olabileceği belirtilmektedir.

Yapılan *in vivo* hayvan çalışmalarında ve doku kültürü hücre modellerinde klinoptilolit'in antikanser terapötik ajan olarak hareket ettiği görülmüştür. Bu kapsamda bacaklarına meme applastik karsinoma hücreleri enjekte edilen farelerde, yeme klinoptilolit ilavesinin tümör büyümesini önemli oranda engellediği rapor edilmektedir (Pavelic ve ark 2001).

Farklı türde tümörü bulunan 22 köpekte, klinoptilolit sağaltımı ile birlikte 14 köpekte tümörün tamamen ortadan kalktığı veya tümör boyutlarında küçülme görüldüğü bildirilmektedir. Bu grup içinde prostat tümörü olan 3 köpekten birinde prostat tümörüne ek olarak prostat kistinin olduğu görülmüş ve hayvanda bariz bir durgunluk, zor hareket etme, yemeğe karşı ilgisizlik tespit edilmiştir. Klasik sağaltımdan yanıt alınamaması üzerine başlanan klinoptilolit sağaltımı ile 2. gün sonunda hareketlerde aktifleşme olduğu, 3. günde iştahın normale döndüğü, 4. günün sonunda ürinasyonun rahat ve kansız olduğu,

10. günde kist ve tümör boyutunun küçüldüğü, 30. günün sonunda bulguların tamamen ortadan kalktığı bildirilmektedir (Pavelic ve ark 2001). Prostat tümörüne ilave olarak 20 cm büyüklüğünde testis tümörüne sahip diğer bir köpekte başlanan klinoptilolit sağaltımından 3 ay sonra testisin başlangıç boyutunun 1/3'üne indiği ancak prostat boyutunda ise değişim olmadığı rapor edilmektedir. Prostat adenokarsinomuna sahip üçüncü köpekte ise klinoptilolit sağaltımının başlamasından bir hafta sonra ürinasyonun sağlanması için takılan kataterin çıkarıldığı, 2 haftanın sonunda köpekte hiçbir bulgunun kalmadığı bildirilmektedir (Pavelic ve ark 2001).

Aynı çalışmada deri tümörüne sahip üç köpek ten birinde kuyruk etrafında bulunan 3 nodülden ikisi cerrahi olarak uzaklaştırılarak karsinoma tanısı konmuş en küçük olanı bırakılarak klinoptilolit sağaltımı sonucu gelişimi izlenmiştir. Sonuç olarak 2 ay sonunda lezyonun tamamen ortadan kalktığı rapor edilmektedir. Kuyruğunda adenokarsinoma bulunan ve cerrahi olarak uzaklaştırılan ve operasyon sonrası ikinci hafta sonunda yarası henüz iyileşmeyen diğer bir köpeğe lokal ve oral olarak klinoptilolit uygulaması sonucunda bir hafta içinde yaranın iyileştiği bildirilmektedir. Dilinde iki santim boyutunda karsinoma bulunan diğer bir köpekte ise cerrahi müdahale sonrası iyileşmeyen yaraya lokal ve oral klinoptilolit uygulamasının beş gün sonunda yara iyileşmesini sağladığı rapor edilmiştir (Pavelic ve ark 2001).

Dört ay boyunca konvansiyonel terapi görmesine rağmen salivasyonda ve yutkunmada zorluk oluşturacak derecede tükürük bezinde büyüme bulunan 5 yaşlı bir köpekte, 1 haftalık klinoptilolit uygulaması sonucu tükürük bezinde küçülme ve yumuşama, devam eden uygulama ile 2. haftanın sonunda ise sadece kapsül hissedilecek boyutta iyileşme olduğu rapor edilmiştir (Pavelic ve ark 2001).

Multiple nodüllü meme adenokarsinomu belirlenen altı dişi köpekte, klinoptilolit sağaltımı başlamasından bir köpekte 10 gün sonra, dört köpekte küçük nodüllerin 2-3 ay büyük nodüllerin 4-6 ay sonra hiçbir bulgu kalmadan ortadan kalktığı, bir köpekte ise nodüllerin boyutunun 58 gün sonunda % 50 oranında küçüldüğü bildirilmektedir (Pavelic ve ark 2001).

Sonuç olarak Pavelic ve ark (2001) hayvan modelleri üzerinde yaptıkları çalışmada, klinoptilolit'in çeşitli tümör türlerine karşı iyileştirici etkisinin olduğunu ve en iyi sonuçların köpeklerdeki deri kanserinin sağaltımında elde edildiğini bildirmektedirler.

1.2.5.5. Diğer Kullanım Alanları

Klinoptilolit, antibakteriyal, antidiyaretik, antiviral ve antitümöral amaçla kullanımı dışında medikal olarak biyosensör, diyabetik hastalarda kullanım (Rosabal ve Rodriguez 1997), kontrast madde (Rubin ve ark 1997), radyasyondan korunma (Valcke ve ark 1997), ağır metallerin uzaklaştırılması (Mojzis ve ark 1994), hemodiyaliz ve anestezi (Janchen ve ark 1998), eksternal olarak yara sağaltımında (Mumpton 1999) ve hücre kültürlerinde (Capiaumont ve ark 1995) kullanım alanı bulmuştur.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 01.03.2011 tarih ve 2011/016 sayılı etik kurul karar onayı alınarak gerçekleştirildi.

2.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniğine ve İzmir ilindeki çeşitli özel polikliniklere muayene ve sağaltım amacıyla getirilen, fekal antijen testinin pozitif çıkması ile Parvoviral enteritis tanısı konulan 20 köpek oluşturdu. Çalışma kapsamına alınan köpekler farklı ırk ve her iki cinsiyetten olup, 2 ve 6 aylık yaşlar arasında, 2 ile 13 kg arasında ağırlıktaydı. Köpekler, hasta sahipleri bilgilendirilerek gönüllük esasıyla elde edildi ve çalışma süresince hospitalize edilerek eşkâl, anemnez bilgileri fiziksel muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

2.2. Muayene ve Değerlendirme Protokolü

Köpeklerin klinik muayeneleri Çizelge 2.1'de gösterildiği gibi gerçekleştirildi. Köpeklerdeki her klinik bulguya Çizelge 2.2'de gösterildiği gibi 0-4 arasında puan verilerek maksimum skor ölen hayvanlar için 20 olarak kabul edildi (Hyone-Myong ve ark 2002). Köpeklerin klinik muayene ve değerlendirmeleri sağaltım öncesi ve sonrası 1., 2., 4. ve 7. günlerde olmak üzere toplam beş kez yapıldı.

Çizelge 2.1: Hasta Takip Formu

			Tarih :
			Sağaltım Günü :
Hasta Sahibi	:		
Hasta Adı	:		
Aşı Durumu	:		
Eşgali :			
Yaşı :		Cinsiyeti :	İrki :
<u>Fiziksel Muayene Bulguları :</u>			
Ölüm	:	<input type="checkbox"/>	
Rektal Isı	:		
Genel kondüsyon	:		
Bitkin (Bilinç Yerinde, Aktif)	:	<input type="checkbox"/>	
Depresyon (Bilinç Yerinde, İnaktif)	:	<input type="checkbox"/>	
Koma Durumu (Bilinç Yerinde Değil)	:	<input type="checkbox"/>	
Dehidratasyon	:		
5% (Düşük—Deri elastikiyetinde azalma başlamış)	:	<input type="checkbox"/>	
8% (Orta—Deri elastikiyetinde kalıcı azalma)	:	<input type="checkbox"/>	
12% (Yüksek—Şok belirtileri)	:	<input type="checkbox"/>	
Dışkı Kıvamı	:		
Sıvı	:	<input type="checkbox"/>	Hemorajik <input type="checkbox"/>
Abdominal Ağrı	:		
Hafif	:	<input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>
Kusma	:	<input type="checkbox"/>	
Mukoz Membranlar	:		
Normal	:	<input type="checkbox"/>	Solgun <input type="checkbox"/>
	:		Hiperemik <input type="checkbox"/>
Kapillar Dolu Zamanı :			

Çizelge 2.2: Klinik belirtiler skorlama tablosu

Semptomlar	Skor Değeri
Ölüm	20
Rektal Isı	
≥39.5°C	1
37.1-37.4°C	2
≤37.0°C	3
Genel Kondüsyon	
Bitkinlik (Bilinç Yerinde, Aktif)	1
Depresyon (Bilinç Yerinde, İnaktif)	3
Koma Durumu(Bilinç Yerinde Değil)	4
Dehidratasyon	
5% (Düşük—Deri elastikiyetinde azalma başlamış)	1
8% (Orta—Deri elastikiyetinde kalıcı azalma)	3
12% (Yüksek—Şok belirtileri)	4
Dışkı Kıvamı	
Sıvı	2
Hemorajik	4
Abdominal Ağrı	
Hafif	1
Şiddetli	2
Kusma	3

2.3. Örneklerinin Toplanması ve Analizi

Parvovirüs ile enfekte köpekler 2 gruba (n=10) ayrılarak, birinci gruba 7 gün süreyle sadece standart destek sağaltımı, 2.gruba aynı sürede standart destek sağaltımı ve oral 400 mg/gün/köpek dozunda klinoptilolit uygulandı. Köpeklerden kan örnekleri uygulama öncesi ve sonrası 1, 2, 4. ve 7. günlerde *Vena cephalica antebrachii*'den antikoagulanlı ve antikoagulanlı tüplere toplam 5ml alındı. Antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinin yarım saat içerisinde kan sayım cihazında (Abacus Junior Vet., Avusturya) kan sayımları yapılarak, total lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MON), trombosit (PLT), eritrosit (RBC) sayıları ile hematokrit (HCT) değerleri belirlendi.

Venöz kan gazları (pH, PCO₂, HCO₃, SatO₂) baz durumu değerleri ile sodyum (Na), potasyum (K) düzeyleri havayla teması minimum olacak şekilde heparinize edilmiş plastik enjektörlere alınan venöz kandan kan gazları analiz cihazında (Idexx Vetstat, Amerika) saptandı. Alınan kan 3000 devirde 10 dk. santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu örnekler biyokimyasal analizler yapılana kadar -20°C’de bekletildi. Serum örneklerinden alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkaleen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), kreatin kinaz (CK) aktiviteleri ile üre (BUN), kreatinin (CREA), total protein (TP), albümin (ALB), total bilirubin (TBİL), indirekt bilirubin (İnBİL), glukoz (GLU), demir (Fe), bakır (Cu) ve çinko (Zn) konsantrasyonları ticari test kitleri (Archem Diagnostics, Türkiye) kullanılarak otoanalizör cihazında (Sinnova D280, Çin) ölçümleri yapıldı. Köpeklerde koagülasyon parametrelerinden protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) özel laboratuvarında belirlendi.

Köpek serumlarındaki C- reaktif protein (CRP) ve haptoglobulin (Hp) analizleri köpek spesifik ticari test kitleriyle (Tridelta, İrlanda) ELISA reader cihazında (Anthos, Avusturya) ölçüldü. Seruloplazmin konsantrasyonu ise Sunderman ve Numato (1970)’ya göre spektrofotometrik olarak yapıldı. Parvoviral enteritisli köpeklerde incelenen değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde sağaltım öncesi ve sonrası 1., 2., 4. ve 7. günler arasında değişkenler bakımından farklılığın belirlenmesi, tekrarlayan ölçümler için varyans analizi SPSS paket programında yapılmıştır.

2.4. Sağaltım Protokolü

2.4.1 Standart Sağaltım

Sağaltım protokolü, sağaltılan grupta klinoptilolit, kontrol grubunda plasebo uygulaması dışında her iki grup içinde standartlaştırıldı. Bu protokol dışında hastaların hiçbirine farklı uygulama yapılmadı. Bütün köpeklerde *Vena cephalica antebrachii*’ye intravenöz katater yerleştirildi ve en fazla üçer günlük periyotlarda asepsi, antisepsiye dikkat edilerek yenilendi. Dengeli elektrolit solüsyonlarını içeren intravenöz sıvılar, dehidratasyon açığını kapatacak şekilde uygulandı.

Bütün köpeklere intravenöz (IV) antibiyotik uygulaması yapıldı. Bu amaçla ampisilin(Ampisina 500 mg, Mustafa Nevzat) 22 mg/kg IV/8 saat arayla ve enrofloksasin (Baytril % 5, Bayer) 5mg/kg IV/12 saat arayla kombine edilerek kullanıldı. Antiemetik olarak maropitant sodyum (Cerenia, Pfizer) 1 mg/kg dozunda günde tek sefer olarak uygulandı. İlave olarak bütün hayvanlara günlük 500 mg/köpek dozunda askorbik asit (Redoxon amp., Roche), 250 mg/köpek dozunda traneksamik asit (Transamine, Fako İlaç), ranitidine (Ulcuran, Abfar İlaç) 2 mg/kg 12 saat ara ile uygulandı. Hayvanlarda kusmanın kesilmesi, rehidratasyonun sağlanmış olması, yeme ve içmenin yeterli hidratasyonu sağlayabilecek düzeye gelmesi ile intravenöz sıvı uygulamaları kesildi.

2.4.2. Klinoptilolit Sağaltımı

Deneme grubuna alınan köpeklere standart destek sağaltımına ek olarak günlük tek sefer 400 mg/köpek dozunda klinoptilolit 5 cc izotonik içinde sulandırılıp 7 gün boyunca per os olarak verildi. Eşit miktarda izotonik içeren plasebo uygulaması aynı şekilde standart destek sağaltımı grubundaki köpeklere uygulandı. Kusma nedenli ilaç emilimindeki kaybın önlenmesi için her iki gruba da klinoptilolit ve plasebo uygulamaları antiemetik uygulamasından 1 saat sonra yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Muayene ve değerlendirme protokolü baz alınarak (Çizelge 2.2) parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltım öncesi, sağaltım sonrası 1.,2.,4. ve 7. günlerde belirlenen genel kondüsyon durumu, beden ısısı, dehidratasyon, abdominal ağrı, kusma ve dışkı kıvamı puanları Çizelge 3.1a ve 3.1b ve Çizelge 3.2a ve 3.2b' de gösterildi.

Bu çalışmada her iki grupta da hastalığın ilk günlerinde beden sıcaklığının arttığı, ilerleyen zamanlarda ise normal veya normal sınırın altına düştüğü, genel kondüsyon bozukluklarının şekillendiği (Bitkinlik, Depresyon, Koma), çeşitli derecelerde dehidratasyon oluştuğu, dışkı kıvamının diyareden hemorajik diyareye kadar değiştiiği, abdominal ağrı ve kusma şekillendiği, kalp-solunum frekanslarında ve kapillar dolum zamanlarında bozukluklar oluştuğu gözlemlendi.

3.2. Laboratuvar Bulguları

Kontrol ve klinoptilolit ile sağaltım grubunu oluşturan Parvoviral enteritisli köpeklerin, hematolojik ve biyokimyasal bulguları Çizelge 3.3-10 'da gösterildi.

Çizelge 3.1a Kontrol Grubu Köpeklerinde Klinik Skoring

Hayvan No	1					2					3					4					5				
	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7
Muayene Zamanı	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rektal Isı	1	2	1	3	2	1	1	2	3	2	1	3	3	2	2	1	1	3	2	2	1	1	2	3	2
Genel Kondüsyon	4	3	3	3	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3	1	4	3	3	3	1	3	3	1	1	1
Dehidratasyon	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	3	1	1	0	0	3	1	1	0	0	4	3	1	0	0
Dışkı Kıvamı	4	4	4	2	0	4	4	4	2	0	4	4	4	2	0	4	2	2	2	0	4	4	2	2	0
Abdominal Ağrı	2	2	2	1	0	1	2	2	1	0	2	2	2	1	0	1	1	1	1	0	2	1	1	1	0
Kusma	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
Genel Toplam	18	17	11	9	3	16	16	12	9	3	16	16	13	8	3	16	11	10	8	3	17	15	7	7	3

Çizelge 3.1b Kontrol Grubu Köpeklerinde Klinik Skoring

Hayvan No	6					7					8					9					10				
	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7
Muayene Zamanı	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	0	20	0	0	20	20	20
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	0	20	0	0	20	20	20
Rektal Isı	2	2	1	1	2	2	2	1	1	2	3	0	0	0	0	1	2	2	3	0	3	3	0	0	0
Genel Kondüsyon	3	3	3	3	1	3	3	3	3	1	4	0	0	0	0	4	3	3	4	0	4	4	0	0	0
Dehidratasyon	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	4	0	0	0	0	4	3	3	4	0	4	3	0	0	0
Dışkı Kıvamı	4	4	4	2	0	4	4	4	2	0	4	0	0	0	0	4	4	4	4	0	4	4	0	0	0
Abdominal Ağrı	2	2	2	1	0	2	2	2	1	0	2	0	0	0	0	2	2	2	2	0	2	2	0	0	0
Kusma	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	3	3	0	3	0	3	3	0	0	0
Genel Toplam	18	17	11	7	3	18	17	11	7	3	20	20	20	20	20	18	17	14	20	20	20	19	20	20	20

Çizelge 3.2a Deneme Grubu Köpeklerinde Klinik Skorlama

Hayvan No	1					2					3					4					5									
Muayene Zamanı	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7					
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rektal Isı	1	1	1	3	2	1	1	2	3	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	1	1	3	2	2					
Genel Kondüsyon	4	3	1	1	1	3	3	1	1	1	3	3	1	1	1	4	3	3	1	1	3	3	1	1	1					
Dehidratasyon	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	3	1	0	0	0	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0					
Dışkı Kıvamı	4	4	4	2	0	4	4	2	2	0	4	4	4	2	0	4	2	0	0	0	4	4	2	2	0					
Abdominal Ağrı	2	2	2	1	0	2	2	1	1	0	2	2	2	1	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0					
Kusma	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0					
Genel Toplam	18	16	9	7	3	17	13	7	7	3	16	15	9	6	3	17	13	6	3	3	17	15	7	5	3					

Çizelge 3.2b Deneme Grubu Köpeklerinde Klinik Skorlama

Hayvan No	6					7					8					9					10									
Muayene Zamanı	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7	0	1	2	4	7					
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20	20	0	0	20	20	20					
Rektal Isı	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	2	3	0	1	2	2	3	0	3	3	0	0	0					
Genel Kondüsyon	4	3	1	1	1	3	3	3	1	1	4	3	3	4	0	4	3	3	4	0	4	4	0	0	0					
Dehidratasyon	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	4	3	1	3	0	4	3	3	4	0	4	3	0	0	0					
Dışkı Kıvamı	4	4	4	2	0	4	4	4	2	0	4	4	4	4	0	4	4	4	4	0	4	4	0	0	0					
Abdominal Ağrı	2	2	2	1	0	2	2	2	1	0	2	2	2	2	0	2	2	2	2	0	2	2	0	0	0					
Kusma	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	0	0	3	0	3	3	0	3	0	3	3	0	0	0					
Genel Toplam	19	16	9	5	3	17	16	11	6	3	18	13	12	19	20	18	17	14	20	20	20	19	20	20	20					

Çizelge 3.3 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in eritrosit, hemoglobin, trombosit sayıları ile hematokrit değere etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm SEM$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm SEM$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm SEM$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm SEM$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm SEM$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm SEM$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm SEM$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm SEM$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm SEM$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm SEM$
RBC ($10^6/\mu$)	5,6 ± 0,24	5,2±0,22	4,9 ± 0,22	4,9±0,16	4,8 ± 0,16	5,0±0,28	4,1 ± 0,27	4,5±0,22	4,8 ± 0,37	4,5±0,30
HCT (%)	33,6± 1,48	31,5±1,16	29,4± 1,17	30,0±0,91	28,6± 0,87	30,3±1,64	23,9± 1,83	26,9±1,55	26,4± 1,46	27,0±2,00
HGB (g/dl)	10,7± 0,55	10,1±0,38	9,4 ± 0,49	9,5±0,27	8,9 ± 0,37	9,6±0,54	7,5 ± 0,6	8,7±0,52	9,4 ± 1,27	8,5±0,57
PLT ($10^3/\mu L$)	394 ± 76,7	447±82,4	481 ± 56,6	483±86,4	508 ± 50,3	515±76,7	395 ± 69,9	318±77,8	450 ± 71,2	385±57,2
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
RBC	Ö.D.		***				Ö.D.			
HCT	Ö.D.		***				Ö.D.			
HGB	Ö.D.		**				Ö.D.			
PLT	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.4 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in lökosit sayılarına etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n= 10) $\bar{X}\pm$ SEM	Deneme (n=10) $\bar{X}\pm$ SEM	Kontrol (n=9) $\bar{X}\pm$ SEM	Deneme (n= 10) $\bar{X}\pm$ SEM	Kontrol (n=8) $\bar{X}\pm$ SEM	Deneme (n=9) $\bar{X}\pm$ SEM	Kontrol (n=8) $\bar{X}\pm$ SEM	Deneme (n=8) $\bar{X}\pm$ SEM	Kontrol (n=7) $\bar{X}\pm$ SEM	Deneme (n=7) $\bar{X}\pm$ SEM
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	5,5±2,39	6,4±0,94	3,8±1,38	5,3±0,90	4,3±1,57	7,0±2,66	7,0±2,25	7,5±1,84	20,1±4,75	19,2±4,78
LYM ($10^3/\mu\text{L}$)	1,0±0,22	1,3±0,22	1,2±0,27	1,6±0,28	1,3±0,42	1,8±0,42	1,3±0,19	2,2±0,38	3,6±0,68	3,2±0,25
MON ($10^3/\mu\text{L}$)	0,26±0,12	0,56±0,11	0,21±0,09	0,46±0,09	0,18±0,07	0,28±0,09	0,37±0,14	0,32±0,11	0,82±0,27	0,96±0,17
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	4,0±2,07	4,06±0,80	2,3±1,04	2,8±0,76	2,6±1,07	3,8±1,40	4,8±1,91	4,8±1,63	12,3±5,07	14,3±4,37
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
WBC	Ö.D.		***				Ö.D.			
LYM	Ö.D.		***				Ö.D.			
MON	Ö.D.		***				Ö.D.			
NEU	Ö.D.		**				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0,05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.5 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in kan asit-baz dengesine etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
pH	7,3±0,02	7,35±0,01	7,4±0,02	7,37±0,01	7,4±0,02	7,37±0,01	7,4±0,01	7,34±0,02	7,4±0,01	7,35±0,02
PCO₂ (mmHg)	50,3±3,21	49,9±2,30	44,0±2,14	46,1±2,05	46,3±2,93	45,1±2,12	42,8±2,01	47,8±2,90	47,1±2,58	47,1±2,13
HCO₃ (mmol/L)	23,7±3,21	24,7±1,14	23,1±2,14	23,8±1,27	24,0±2,93	24,1±1,54	22,4±2,01	24,0±1,66	25,1±2,58	23,7±1,47
SATO₂ (%)	64,0±3,97	67,5±3,71	64,1±3,36	61,9±2,99	62,4±3,41	68,4±4,04	61,1±2,34	62,8±3,66	66,1±5,19	61,6±4,94
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
pH	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
PCO₂	Ö.D.		*				Ö.D.			
HCO₃	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
SATO₂	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0,05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.6 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in bazı serum akut faz proteinlerine etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
CRP (mg/dL)	87,5±5,93	77,4±7,83	80,1±6,10	74,8±5,70	64,3±8,11	52,9±9,04	46,7±9,42	41,1±8,64	38,0±8,07	38,9±8,52
Hp (mg/dL)	0,98±0,20	1,18±0,21	0,69±0,23	0,88±0,25	0,50±0,08	0,91±0,23	0,78±0,20	1,65±0,72	0,69±0,20	1,09±0,30
Cp (mg/dL)	7,1±2,21	5,55±1,30	5,5±0,93	7,37±2,50	5,1±1,10	4,39±0,86	8,1±1,85	5,17±1,06	8,3±1,56	4,33±0,85
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
CRP	Ö.D.		***				Ö.D.			
Hp	*		Ö.D.				Ö.D.			
Cp	*		Ö.D.				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.7 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in bazı pıhtılaşma faktörlerine etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
PT (sn)	9,1±1,19	9,6±0,53	10,3±0,88	10,8±2,22	9,3±0,85	9,0±0,68	9,2±0,72	8,7±0,54	8,5±0,50	8,4±0,42
APTT (sn)	14,8±0,81	14,9±0,77	16,3±1,03	16,7±1,23	16,6±1,73	14,9±0,83	15,7±1,45	14,5±0,77	14,0±1,10	14,2±0,93
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup			Zaman			Zaman/Grup			
PT	Ö.D.			Ö.D.			Ö.D.			
APTT	Ö.D.			*			Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.8a Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in serum biyokimyasal parametrelere etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
ALT (IU/L)	39,8±12,7	62,3±12,1	35,8±10,8	45,2±9,2	19,0±3,9	32,8±6,5	33,4±13,5	19,3±4,0	22,6±6,9	22,4±3,7
AST (IU/L)	51,5±9,53	63,9±8,7	30,3±7,91	43,9±6,3	24,9±6,08	22,1±5,5	27,8±4,03	18,1±2,8	29,9±4,44	34,0±4,9
ALP (IU/L)	184,8±30,5	156,8±23,6	170,8±25,8	188,1±37,8	173,5±44,1	208,6±37,6	149,3±29,2	191,3±36,8	114,7±27,8	151,7±36,4
GGT (IU/L)	8,8±1,51	7,9±1,4	7,3±1,63	7,4±1,4	8,5±0,98	7,2±1,8	8,4±0,82	9,6±2,0	11,6±0,95	7,9±1,8
CK (IU/L)	375,2±64,8	358,9±96,6	204,1±39,5	273,9±31,2	144,5±28,3	200,7±35,0	78,1±22,7	164,4±36,9	78,9±30,4	66,4±24,4
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
ALT	Ö.D.		*				Ö.D.			
AST	Ö.D.		***				Ö.D.			
ALP	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
GGT	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
CK	Ö.D.		***				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.8b Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in serum biyokimyasal parametrelere etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n= 10) $\bar{X}\pm SEM$	Deneme (n= 10) $\bar{X}\pm SEM$	Kontrol (n= 9) $\bar{X}\pm SEM$	Deneme (n=10) $\bar{X}\pm SEM$	Kontrol (n=8) $\bar{X}\pm SEM$	Deneme (n= 9) $\bar{X}\pm SEM$	Kontrol (n= 8) $\bar{X}\pm SEM$	Deneme (n= 8) $\bar{X}\pm SEM$	Kontrol (n= 7) $\bar{X}\pm SEM$	Deneme (n=7) $\bar{X}\pm SEM$
BUN(mg/dL)	45,3±5,0	48,0±4,2	41,0±2,4	36,6±3,3	33,6±3,6	36,3±5,1	31,6±3,3	34,8±4,9	26,7±3,5	32,4±4,9
CREA(mg/dL)	0,89±0,08	1,0±0,10	0,81±0,10	0,9±0,08	0,87±0,05	1,1±0,20	0,87±0,12	1,0±0,17	0,94±0,09	1,0±0,13
TP (g/dL)	5,3±0,2	5,0±0,29	4,1±0,2	4,9±0,23	3,8±0,2	4,7±0,25	3,3±0,3	4,5±0,29	2,8±0,7	4,0±0,78
ALB (g/dL)	2,8±0,1	2,8±0,1	2,3±0,1	2,7±0,1	2,1±0,1	2,5±0,1	1,8±0,2	2,4±0,2	1,6±0,4	2,2±0,4
TBİL (mg/dL)	0,6±0,08	0,6±0,16	0,7±0,10	0,7±0,14	0,5±0,06	0,6±0,05	0,5±0,07	0,6±0,08	0,6±0,14	0,4±0,06
İnBİL(mg/dL)	0,12±0,04	0,14±0,09	0,09±0,06	0,18±0,11	0,05±0,01	0,19±0,06	0,13±0,07	0,13±0,05	0,11±0,03	0,19±0,06
GLU(mg/dL)	99,4±5,0	109,2±9,8	92,6±4,5	116,7±18,6	84,4±8,4	95,2±5,1	73,9±7,1	88,1±9,1	85,3±9,8	103,6±8,8
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup		Zaman				Zaman/Grup			
BUN	Ö.D.		***				Ö.D.			
CREA	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
TP	*		***				Ö.D.			
ALB	*		***				Ö.D.			
TBİL	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
İnBİL	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			
GLU	Ö.D.		Ö.D.				Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.9 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in bazı iz elementler üzerine etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
Fe (µg/L)	67,2±4,3	69,2±4,7	69,0±4,0	72,9±3,2	76,1±3,9	75,0±5,9	76,4±4,4	105,4±30,6	67,4±3,9	66,0±5,2
Cu (µg/L)	162,8±6,9	129,4±22,4	159,9±6,2	151,5±8,7	144,6±7,4	134,9±14,2	120,6±8,5	138,5±23,4	127,3±8,9	151,0±31,1
Zn (µg/dL)	151,4±10,9	140,3±8,7	145,3±9,4	144,5±8,9	146,8±9,8	152,2±12,0	148,0±11	157,3±13,1	142,0±13,7	157,3±14,9
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup			Zaman			Zaman/Grup			
Fe	Ö.D.			Ö.D.			Ö.D.			
Cu	Ö.D.			Ö.D.			Ö.D.			
Zn	Ö.D.			Ö.D.			Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,001

Çizelge 3.10 Parvoviral enteritis ile doğal enfekte yavru köpeklerde klinoptilolit'in Na ve K konsantrasyonları üzerine etkileri

Parametreler	Zaman (Gün)									
	0.		1.		2.		4.		7.	
	Kontrol (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=10) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=9) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=8) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Kontrol (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$	Deneme (n=7) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
Na (mEq/L)	149,5±0,8	150,4±1,4	148,8±1,0	151,1±1,3	150,9±1,3	151,9±1,5	150,3±1,3	154,3±1,4	152,1±1,7	154,4±1,2
K (mEq/L)	4,0±0,2	4,1±0,1	3,8±0,3	4,2±0,1	3,9±0,3	4,2±0,3	4,2±0,3	4,2±0,3	4,8±0,1	4,5±0,3
İstatiksel Değerlendirme										
	Grup			Zaman			Zaman/Grup			
Na	Ö.D.			Ö.D.			Ö.D.			
K	Ö.D.			**			Ö.D.			

Ö.D. : Önemli Değil

* : P < 0.05

** : P < 0,01

*** : P < 0,00

3.2.1. Hematolojik bulgular

Tekrarlı ölçümler varyans analizi ile incelenen hematolojik parametrelerden RBC ve HGB sayıları ile HCT değerinin (Çizelge 3.3) zamanla gösterdiği değişimlerin önemli olduğu, belirtilen bu parametreler ile gruplar arasında ve zaman/grup ilişkisinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. PLT sayılarında ise zamanla, gruplar arasında ve zaman/grup ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı.

Lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit sayılarının tekrarlı ölçümler varyans analizi ile incelenmesi sonucu belirtilen parametrelerin zamanla gösterdikleri değişimlerin sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ düzeyinde önemli olduğu ancak gruplar arasında ve zaman/grup ilişkisinin anlamlı olmadığı görüldü (Çizelge 3.4).

Parvoviral enteritis ile enfekte köpeklerde sağaltım öncesi ve sağaltım boyunca kan asit-baz dengesi parametrelerinde (pH, HCO_3 , PCO_2 , SatO_2) gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Çizelge 3.5). Tekrarlı ölçümler varyans analizinde araştırma süresince pCO_2 değerinin zamanla gösterdiği değişimin anlamlı olduğu belirlendi.

3.2.2. Biyokimyasal Bulgular

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde, araştırmada değerlendirilen akut faz proteinlerinden CRP konsantrasyonlarının zamanla önemli düzeylerde değişim (düşüş) gösterdiği ancak gruplar arası ve grup/zaman ilişkisi çerçevesinde önemli bir fark oluşmadığı görülmüştür. Araştırmada değerlendirilen diğer akut faz proteinleri olan Hp ve Cp değerlerindeki zamanla değişimde ve zaman/grup arasındaki ilişkide istatistiksel olarak bir fark olmadığı ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel önemde olduğu görüldü (Çizelge 3.6)

Parvoviral enteritis ile enfekte kontrol ve deneme grubu köpeklerinde çalışma boyunca ölçülen koagülasyon parametrelerinden (Protrombin Zamanı (Pt), Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)) APTT'nin zamanla $p<0,05$ düzeyinde olan önemli istatistiksel değişikliği dışında gruplar arası ve grup/zaman ilişkisi olarak anlamlı farklılıklar göstermediği tekrarlı ölçümler varyans analizi ile ortaya konuldu (Çizelge 3.7).

Serum biyokimyasal parametrelerinden TP ve ALB konsantrasyonları ile ALT, AST, BUN, CK aktiviteleri zamanla önemli düzeylerde değişimler gösterirken TP ve ALB konsantrasyonlarında aynı zamanda gruplar arasında da istatistiksel olarak önemli değişimlerin olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.8a ve 3.8b).

Kontrol ve deneme grubu köpeklerinin serum Fe, Cu ve Zn konsantrasyonlarının anlamlı farklılıklar göstermediği, araştırma süresince bu iz elementlerin gruplar arasındaki farklılıklarının, zamanla gösterdikleri değişikliklerin ve gruplarda değişikliklerin yönünün farklı olmadığı tekrarlı ölçümler varyans analizi ile ortaya konuldu (Çizelge 9).

Serum Na ve K konsantrasyonları yedi günlük çalışma süresince 5 farklı zamanda yapılan örneklemede ölçüldü. Tekrarlı ölçümler varyans analizi ile sadece serum K konsantrasyonunun zamanla gösterdiği değişimin $p<0,01$ düzeyinde önemli, Na ise gruplar arasında, zamanla ve zaman/grup ilişkisinde önemli farklılıklarının olmadığı belirlendi (Çizelge 10).

4. TARTIŞMA

Yoğun aşılama programlarına karşın parvoviral enteritis, yavru köpeklerde önemini koruyan ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, dünyanın her bölgesinde rastlanılan bir hastalıktır (Schoeman ve ark 2013). Köpeklerde parvoviral enteritisin sağaltımı için günümüze kadar birçok ajan denenmiş, ancak hiçbiri klinik bulguların tam olarak kontrol altına alınmasını ve enfeksiyonun tamamen ortadan kalkmasını sağlamamıştır. Bu nedenle köpeklerdeki parvoviral enteritisin profilaksisi ve sağaltımına yönelik çalışmalar devam etmekte ve çok farklı ajanlar denenmektedir. Son dönemde daha çok immunoterapi yöntemleri üzerinde durulmaktadır. Rekombinant insan granülosit stimüle edici faktör kullanımının parvoviral enteritisli şiddetli lökopeniye sahip köpeklerde etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Cohn ve ark 1999, Mischke ve ark 2001). Rekombinant bakterisidal proteinin plazma endotoksin konsantrasyonunu ve sistemik klinik belirtilerin şiddetini azaltma özelliği dikkate alınarak, köpeklerde parvoviral enteritis sağaltımında kullanıldığı ancak etkili olmadığı rapor edilmektedir (Otto ve ark 2001). İnterferonların virüs replikasyonuna etki edebilecek çeşitli hücrel ve immün fonksiyonları düzenleme özelliklerini dikkate alan bazı araştırmacılar (Ishiwata ve ark 1998, Mari ve ark 2003), feline interferon- ω kullanımının köpek parvoviral enteritislerde önemli derecede iyileşme sağladığını ve mortalite oranını düşürdüğünü belirtmektedirler. Köpek parvoviruslerin replikasyonu neuraminidase'a bağlı olmadığından neuraminidase inhibitörü antiviral bir ilaç olan oseltamivirin, köpek parvoviral enteritiste etkili olmadığı bildirilmektedir (Savigny 2008).

Klinoptilolit, endüstri, tarım, hayvan yetiştiriciliği ve çevre korumacılığı alanlarında yaygın kullanılmasına rağmen, hayvan modelleri üzerindeki etkileri ve olası medikal kullanımları hakkında detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda iyon değiştirebilme özelliği *in vitro* çalışmalarda kanıtlanan klinoptilolit, hayvan gıdalarına ilave edilerek veya gastrik sonda ile uygulanarak etkileri araştırılmış ve antiviral, antitümöral ve antidiyarel etkinliği ortaya konulmuştur. Klinoptilolit'in farklı virüsler üzerindeki etki mekanizmasının spesifik olmaması, onu bilinen antiviral ilaçlardan daha ilginç kılmaktadır (Hunter 1985). Klinoptilolit'in viral partiküllerin inaktivasyonunda, oral olarak toksik etkisi olmaksızın kullanılabilmesi *Enterovirüs* ve *Adenovirüs*'ler gibi

sindirim kanalını etkileyen virüsler açısından önemli olduğunu göstermektedir (Pavelic 2001). Bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak zeolit grubuna ait doğal bir mineral olan klinoptilolit'in antiviral ve antidiyareal özellikleri göz önünde bulundurularak, parvovirüs ile doğal enfekte köpeklerde profilaktik ve sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesinin amaçlandığı ilk çalışmadır.

Köpeklerde parvoviral enteritiste görülen klinik tabloda anoreksi ve depresyonun ilk ortaya çıkan baskın semptomlar olduğu, takip eden süreçte kusma ve şiddetli hemorajik diyare ortaya çıktığı, çoğunlukla ateş, dehidratasyon ve şiddetli depresyon görüldüğü belirtilmektedir (Turgut ve Ok 2001, Prittie 2004). Hastalığa bağlı olarak vücut sıcaklığı, kalp atım sayısı ve solunum sayısında hastalığın dönemine veya hastanın immun sisteminin durumuna bağlı değişiklikler görülür (Prittie ve ark 2004). Bu çalışmada önceki yapılan çalışmalarda belirtilen klinik muayene bildirimleriyle uyumlu olarak her iki grupta da, vücut sıcaklıklarının değiştiği, genel kondüsyon bozukluklarının şekillendiği (bitkinlik, depresyon, koma), çeşitli derecelerde dehidratasyon olduğu, diyareden hemorajik diyareye kadar değişiklik gösteren dışkı kıvamı, farklı derecelerde abdominal ağrı ve kusma, kapillar dolum zamanlarında bozukluklar gözlemlendi. Klinik bulgulardaki değişimi ortaya koyan klinik skor puanı tekrarlı ölçümler varyans analizinde deneme ve kontrol gruplarında aynı yönde değişim (azalma) gösterirken, deneme grubu ortalama klinik skoru kontrol grubu değerinden $p < 0,01$ düzeyinde düşük bulundu. Bu durum klinoptilolit'in parvoviral enteritisin bağırsaklarda neden olduğu fizyopatolojik değişiklikleri doğrudan veya dolaylı olarak etkilediğini düşündürmektedir.

Parvovirüs enfeksiyonlarında tüm lökosit çeşitlerinin (nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil) sayıları azalmakta ve panlökopeni tablosu oluşmaktadır (Mischke ve ark 2001, Goddard 2008, Goddard ve Leisewitz 2010). Panlökopeni kademeli olarak, şiddetli klinik hastalık sırasında pik yapacak şekilde veya aniden klinik bulgular zayıfken ortaya çıkabilmektedir (Johnson ve Smith 1983). Köpeklerde parvoviral enteritiste lökopeni sıklıkla diagnostik ve karakteristik bir bulgu olarak düşünülmesine rağmen Otto ve ark (1997), bu bulgunun hastalıkta ishalin ilk görüldüğü andaki olguların % 33'ünde ortaya çıktığını rapor etmektedir. Latimer ve Rakich (1989) akut parvoviral enteritiste görülen lökopeninin genellikle enfeksiyondan sonraki 5-8. günler arasında şiddetli olduğunu bildirmektedir. Hastalığın pik yaptığı dönemdeki değerlerin genellikle $0.5 \times 10^9/L$ den $2.0 \times 10^9/L$ arasında olduğu rapor edilmektedir (Apel ve ark 1978). Şiddetli lökopenik

köpeklerdeki yüksek mortalite oranı, bu köpeklerin septisemiye yol açabilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı olan yüksek duyarlılıklarından kaynaklanmaktadır (Prittie 2004). Bu çalışmada gerek kontrol gerekse deneme gruplarındaki ortalama total lökosit sayısı diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu bir şekilde düşük bulundu. Her iki gruptaki köpeklerin total lökosit sayıları hastalığın pik yaptığı dönemde Apel ve ark (1978) belirttiği değerler arasında bulundu. Bununla birlikte çalışma günlerindeki ortalama total lökosit sayılarındaki değişikliğin hastalığın şiddeti ve örnekleminin yapıldığı andaki aşamasına bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar (Petkova ve ark 1982, L. Martin-Kleiner ve ark 2001) farklı hayvan türlerinde diyete klinoptilolit ilavesinin total lökosit sayılarını artırdığını bildirirken, diğerleri (Katsoulos ve ark 2005, Mohri ve ark 2008) klinoptilolit ilavesinin total lökosit sayılarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını rapor etmektedir. Bu çalışmada sağaltım sürecince total lökosit sayılarında gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bununla birlikte çalışmanın ilerleyen günlerinde ortaya çıkan lökositozisin her iki grupta da görülmesi oluşan lökositozisin klinoptilolit bağlı olmayıp köpeklerdeki parvoviral enteritisin iyileşme fazında meydana gelen diğer araştırmacıların (Bartko ve ark 1983, Katsoulos ve ark 2005, Mohri ve ark 2008) bulguları ile uyumlu olan rebound lökositozis kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Nötrofiller vücuda giren bakteriler gibi patojenlere karşı vücut savunmasının ilk hattını oluşturmaktadır. Nötropeni patofizyolojik olarak kemik iliğindeki bir bozukluk, sirkülasyondaki nötrofillerin marjinaliyon havuzuna kayması ve nötrofillerin kandan dokulara göçünün, kemik iliğinden kana nötrofil akışından hızlı olması gibi nedenlerle oluşabilmektedir (Smith 2000). Brown ve ark (2001) nötropeniye neden olan bakteriyel olmayan enfeksiyöz hastalıkların % 50'den fazlasının köpek parvoviral enterit nedeniyle olduğu bildirmektedir. Köpeklerde parvoviral enteritte görülen şiddetli nötropeni sadece kemik iliği yıkımına bağlı değil, aynı zamanda endotoksemi, muhtemel sepsis ve nötrofillerin intestinal duvardan şiddetli kaybına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli lökopeninin en önemli komplikasyonu köpeklerde parvoviral enteritte olduğu gibi gastrointestinal kanalın kendi florasında bulunan mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlara olan duyarlılığın artmasına bağlı ortaya çıkan sepsis durumudur (Brown ve ark 2001). Bu çalışmada gerek kontrol gerekse deneme gruplarındaki ortalama nötrofil sayıları diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu bir şekilde düşük bulundu. Bu durum Cohn ve ark (1999) bildirdiği gibi köpeklerdeki parvoviral enteritiste granülopoezis'in primer yetersizliğinden çok intestinal mukoza hasarında nötrofillerin aşırı tüketiminin bir sonucu

olduğu düşünülmektedir. Sağaltım sonrası süreçte gerek kontrol gerekse deneme gruplarında total nötrofil sayılarında gruplar arasında fark bulunamamıştır. Sağaltım sürecinde nötrofil sayılarında zamanla ortaya çıkan anlamlı değişikliklerin lökosit sayılarındaki değişikliklerle uyumlu olması aynı mekanizmaların burada da geçerli olduğunu düşündürmektedir.

Lenfositler humoral ve hücre aracılı bağışıklık sisteminin ana elemanlarıdır ve köpeklerde kanda en fazla bulunan ikinci lökosit türüdür. Stres nedenli endojen kortisol salınımı veya eksojen glukokortikoid uygulaması, lenfoid dokuların atrofisine veya yıkımlanmasına neden olabilen virüsler, lenfositten zengin lenf sıvısının kaybı veya akımının bloke edilmesi bağlı olarak lenfopeni oluşabilmektedir (Schultze 2000). Köpeklerde parvoviral enteritiste lenfoid dokularda yıkım veya atrofiye neden olarak lenfopeni tablosu oluşturmaktadır (Castro 2007, Baştan 2012). Bazı araştırmacılar (Goddard ve ark 2008, Goddard ve Leisewitz 2010), parvovirüs enfeksiyonlarında lenfopeni şekillendiğini, lenfosit sayısı yüksek olan köpeklerde ise yaşama şansının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada her iki grupta da ortalama lenfosit sayıları diğer araştırmacıların bulguları ile uyumlu bir şekilde düşük bulundu. Klinoptilolit'in bağırsaklarda lenfokininlerin salınımına yol açarak lokal bir yangısal süreç başlattığı ve bu durumun sistemik lenfohemotopoetik yanıtı uyararak lenfositosis'e ve aynı zamanda da monositosis'e yol açtığı rapor edilmektedir (Martin-Kleiner ve ark 2001). Ancak bu çalışmada sağaltım sonrası lenfosit sayılarının zamanla gösterdikleri değişimlerin her iki grupta da önemli olduğu ancak klinoptilolit uygulanan grup ile standart sağaltım uygulanan grup arasında bir farkın olmaması parvoviral enteritisli köpeklerde klinoptilolit'in sözü edilen etkinliği ile ilgili değerlendirmenin yapılmasını kısıtlamıştır. Aynı durum her iki grupta da değişikliğin önemli olduğu, grup ve grup zaman arasında farkın olmadığı doku makrofajları olan monosit sayıları içinde geçerlidir.

Köpeklerde parvovirus enfeksiyonlarında eritrosit sayısı hafif oranda etkilenmekte ve ciddi anemi tablosu oluşmamaktadır. Bunun nedeni erişkin eritrositlerin yaşam ömürlerinin uzun olması ve virüsün kemik iliğini uzun süre baskılamamasıdır. Hastalığın şiddetli seyrettiği intestinal hemoraji oluşan ileri fazlarda rehidratasyon terapisi ile birlikte anemi tablosu şiddetlenebilmektedir (Jacobs ve ark 1980). Bu çalışmada her iki grupta da belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak hastalığın ilerleyen evrelerinde hafif anemi tablosu görülmektedir. RBC sayıları ve HCT değerinin zamanla olan değişimi istatistiksel olarak

anlamli iken grup ve grup/zaman arasında bir farklılık bulunamamıştır. Farklı hayvan türlerinin yemlerine farklı oranlarda katılan klinoptilolit'in RBC ve HCT değerleri üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Mumpton 1999). Bu çalışmada da klinoptilolit uygulanan grup ile standart sağaltım uygulanan grup arasında ve grupların zamanla olan ilişkisinde ise anlamlı bir fark olmayışı önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Bu durumun Mumpton (1999)'un bildirdiği gibi klinoptilolit'in iyon değişim kabiliyeti değerlendirildiğinde, demire olan affinitesinin yüksek olmamasından dolayı eritropoesis üzerine etkisinin sınırlı olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Köpek parvoviral enteritisli yavru köpeklerde kusmanın veya diyarenin şiddetine bağlı olarak (hidrojen ve klor iyonlarının kaybına bağlı olarak), normal kan pH'ına sahip olduğu, bir kısmının alkalemik çok az bir kısmının ise asidemik olduğu bildirilmektedir (Heald ve ark 1986). Olguların büyük çoğunluğu intestinal kanal yoluyla yüksek miktarda HCO₃ kaybı ve kompensatör taşipne ile ilişkili kompanse metabolik asidoz oluşumunu gösteren düşük plazma HCO₃ ve CO₂ değerine sahip olmasına rağmen normal kan pH'ına sahiptir (Nappert ve ark 2002). Elektrolitlerdeki değişimlerin (özellikle klor), köpek parvoviral enteritise bağlı oluşan asit baz bozukluklarında belirlenen en önemli faktörler olduğu bildirilmektedir (Burchell ve ark 2013). Bu çalışmada her iki gruptaki köpeklerin zamanla, gruplar arasında ve zaman grup ilişkisi içinde istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği belirlendi. Bu durum diğer araştırmacıların bulguları ile uyumluluk göstermektedir.

Köpek parvovirus enfeksiyonunda biyokimyasal parametrelerin nonspesifik olduğu bildirilmektedir. Oluşan elektrolit kaybı, dehidratasyon ve endotokseminin derecesine göre pek çok organ fonksiyonu bozulabilmektedir. Ciddi derece dehidratasyon ve endotoksemide karaciğer ve böbrekler etkilendiği AST, ALP, ALT, üre ve kreatin konsantrasyonlarında artışlar meydana geldiği bildirilmektedir (Lee ve ark 2007). Bu çalışmada parvoviral enteritisli her iki gruptaki köpeklerde de üre, ALT, AST, CK düzeylerinde zamanla önemli değişikliklerin olduğu ancak grup ve grup zaman arasında bir farklılığın ortaya çıkmadığı görüldü. Bu durumun dehidratasyona bağlı renal ve hepatik hipoksi veya bağırsak bariyerinin kaybı ile toksik maddelerin absorbe edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Jacobs ve ark 1980). Ward ve ark (1991) fareler üzerinde, Dwyer ve ark (1997) broiler tavukları üzerinde yaptıkları çalışmalarda klinoptilolit'in karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada

her iki grupta gruplar arasında herhangi bir farkın olmaması araştırıcıların bulgularını desteklemektedir.

Parvoviral enteritisli köpeklerde dissemine intravaskular koagulasyon olmaksızın hiperkoagulasyon bulgusunun varlığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Otto ve ark 2000). Bu durumun endotelial hücreler üzerine endotoksin veya sitokin aracılı prokoagulant etki ile şekillendiği düşünülmektedir. Antitrombinin gastrointestinal kanal aracılığı ile kaybı, antitrombinin tüketimine neden olan endotoksin nedenli aktif koagulasyon ve hiperfibrinojenemi köpek parvoviral enteritiste görülen hiperkoagulasyon oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu çalışmada PT ve APTT düzeylerinin sağaltım öncesi her iki grupta da referans aralıklarından hafif derecede uzamış olduğu görülmüştür. PT ve APTT'deki bu uzamanın Wegeis ve Rashid'in (1998) yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak hasarlı damar bölgesinden ya da endotoksinlerin etkisi ile hücre yüzeylerinden salınan doku faktörünün intrinsik ve ekstrinsik koagulasyon sistemini aktive etmesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Köpek parvoviral enteritiste hipoalbuminemi, hipergammaglobülinemi ve hiper α 2-globülinemi olduğu rapor edilmektedir (Prittie 2004). Hastalık boyunca plazma proteinlerindeki bu düşüş, protein kayıplı enteropati, intestinal hemoraji, sistemik yangısal cevap sendromu kaynaklı vaskular permeabilite ve mütakip rehidratasyon terapisi ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (Broek 1990) Yangı ve doku yıkımı ile ilişkili lökosit endojen mediyatörleri tarafından stimüle edilen akut faz proteinlerinin hepatik sentezine bağılı olarak α 2 globinler artar (Broek 1990).Klinik olarak kritik hastalıklarda pozitif akut faz proteinleri artarken, albumin konsantrasyonu azalmaktadır (Mazzaferro 2002). Bu çalışmada serum albumin ve total protein düzeylerinde zaman ve grup arasında anlamlı bir farklılık oluşurken grup/zaman ilişkisinde bir farklılığa rastlanmadı. Sağaltım süresince kontrol grubundaki A albumin ve total protein düzeylerindeki düşüşün, deneme grubuna göre daha şiddetli olduğu görüldü. Bu durum Verzgula'nın (1988) verilerini destekler nitelikte klinoptilolit'in diyetdeki proteinden yararlanımı ve karaciğerden albumin sentezini artırması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Köpek parvoviral enteritis'te hastalığın aşamasına ve oluşan klinopatolojik değişikliklere bağılı olarak çeşitli elektrolit bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Nappert ve ark 2002). Anoreksi, kusma ve diyare sonucu oluşan hipokalemi, depresyon ve kas zayıflığına

neden olabilmektedir. Panda ve ark (2009) parvoviral enteritisli köpeklerin plazma K düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu köpeklerle göre daha düşük olduğunu bildirirken; plazma Na konsantrasyonda bir farkın olmadığını rapor etmektedir. Bu çalışmada parvovirüs ile doğal enfekte köpeklerde kontrol ve deneme gruplarında grup, grup/zaman arasında önemlilik bulunmazken sadece K düzeyinde zamanla bir değişimin olduğu görüldü. Bu değişimin hastalıkla ilişkili kusma ve ishale bağlı olduğu düşünüldü. Pond ve Yen (1983) diyetlerine klinoptilolit ilave edilen domuzların plazma K ve Na değerlerinde değişiklik olmadığını rapor etmektedir. Bu çalışmada da klinoptilolit ilave edilen grup ile kontrol grubu arasında fark olmaması bu bulguları destekler niteliktedir.

Hastalık için spesifik olmayan, fakat doku yıkımlanması ve yangı durumlarında konsantrasyonları hızla artan akut faz proteinleri, son yıllarda veteriner hekimlik alanında birçok hastalığın ve yangısal durumun ayırıcı tanı, prognozun değerlendirilmesi ve sağaltım etkinliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Eckersall ve Bell 2010). Akut faz proteinler enfeksiyonu takiben serum konsantrasyonlarındaki artışlarının (Hp, CRP, α -1 asit glikoprotein ve serum amyloid A) ve düşüşlerinin (albümin ve transferrin) büyüklüğüne bağlı olarak sınıflandırılabilirler. Akut faz proteinlerindeki artış veya azalmanın derecesi hastalığın etiyolojisi, süresi, şiddeti veya safhası ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (Gruys ve ark 2005). Köpek parvoviral enteritislerde CRP, Hp ve Cp düzeylerinde pozitif yönde artış, albümin düzeylerinde ise azalma bildirilirken, en önemli artışın CRP düzeyinde olduğu rapor edilmektedir. (Yamamoto ve ark 1993, Martinez ve ark 2010). Bu çalışmada her iki grupta da CRP konsantrasyonundaki değişimin zamanla önemli olduğu belirlenirken, grup ve grup-zaman açısından bir anlamlılık bulunamadı. Her iki grupta sağaltım öncesi CRP düzeylerine bakıldığında önceki çalışmalarla (Yamamoto ve ark 1993, Kocatürk ve ark 2010) benzer şekilde yüksek derecede artış olduğu görüldü. Bu durumun Martinez ve ark (2010) bildirdikleri gibi parvoviral enteritisli köpeklerdeki oluşan yangısal yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kogika ve ark (2003) parvoviral enteritisli köpeklerde haptoglobulin ve seruloplazmin konsantrasyonlarının sağlıklı köpeklerle göre yüksek olduğunu rapor etmektedir. Ancak çalışmasında yüksek olarak belirttiği değerlerin bazı çalışmalarda (Ceron ve ark 2005) sağlıklı köpeklerde bildirilen düzeyler arasında olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Kocatürk ve ark (2010) yaşayan ve ölen parvoviral enteritisli köpeklerde orta derecede artış olarak belirttiği haptoglobulin ve seruloplazmin konsantrasyonlarının da yine bu aralıkların içerisinde olduğu görülmektedir. Bu çalışmada parvoviral enteritisli her iki grupta da haptoglobulin ve seruloplazmin

konsantrasyonları diğer çalışmalardaki düzeylerle uyumluluk göstermektedir. Ancak her iki parametrede de zamanla bir anlamlılık rastlanmazken gruplar arasında bir farklılık olduğu belirlendi. Gruplar arasındaki bu farklılığın klinoptilolit ile ilişkili olmayıp, haptoglobulin ve seruloplazminin kinetikleri ve hastalığın süreci ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Demir, bakır, çinko gibi iz elementler oksidatlara karşı hücrenel savunmaya katılan hücrenel antioksidant sistemin tamamlayıcı parçalarıdır (Klotz ve ark 2003). Bağışıklık sistemi hücreleri, vücudu yüksek derecede toksik hücre türlerinden koruma gibi normal süreçlere katılan metalloproteinlerin yapısı ve fonksiyonu için bu iz elementlere ihtiyaç duymaktadır (Munoz ve ark 2007). Bu çalışmada her iki gruptaki parvoviral enteritisli köpeklerin serum demir, bakır ve çinko düzeyleri arasında zamanla ve gruplar arasında bir farklılığa rastlanmadı. Ancak sağlıklı köpeklerde bildirilen (Munoz ve ark 2007) değerlerle kıyaslandığında demir konsantrasyonunun her iki grupta düşük, bakır konsantrasyonunun ise her iki grupta yüksek olduğu görülmektedir. Panda ve ark (2009) parvoiral enteritisli köpeklerde serum bakır konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmektedir. Bu durumun akut faz cevap ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak ciddi derecede etkilenmiş hemorajik gastroenteritisli köpeklerde dışkı ile kan kaybına bağlı olarak serum demir ve bakır düzeylerinde düşüşlerin olabileceği de rapor edilmektedir. Bu çalışmadaki verilerde Panda ve ark (2009) görüşlerini desteklemektedir.

5. SONUÇ

Parvovirus özellikle yavru köpeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve yoğun aşılama programlarına rağmen dünya genelindeki köpeklerde en sık görülen patojenlerden biridir. Parvovirus ile enfekte köpekler için gerekli agresif ve uzun süreli sağaltım ile ilişkili yüksek maliyet tablosu araştırmacıları gastrointestinal iyileşmeyi ve hematolojik değerlerin referans aralıklara dönmesini hızlandırmaya yönelik alternatif sağaltımlar aramaya yöneltmiştir. Klinoptilolit'in farklı virüsler üzerindeki etki mekanizmasının spesifik olmaması, onu bilinen antiviral ilaçlardan daha ilginç kılmaktadır.

Canine parvoviral enteritisin sağaltımında klinoptilolit'in etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada klinoptilolit'in;

1. Toplam klinik skor puanında azalma sağlayarak klinik iyileşme süresini hızlandırdığı,
2. Sağaltım sürecinde albümin ve total protein konsantrasyonlarına olumlu yönde etkisi olduğu belirlendi.

Bu veriler ışığında parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltımında standart sağaltıma ek olarak diyetle 7 gün boyunca günlük 400mg/ köpek dozunda klinoptilolit ilavesinin sağaltıma katkı sağlayabileceği ve yapılacak çalışmalara referans olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı. Buna ek olarak gelecekte oral yolla farklı doz ve kombinasyonlarda çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Canine Parvoviral Enteritisli Köpeklerde Klinoptilolit'in Sağaltım Etkinliğinin Araştırılması

Bu çalışmada parvoviral enteritis ile doğal enfekte köpeklerde klinoptilolit'in sağaltım etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Kanlı ishal, kusma, depresyon genel durum bozukluğu ile getirilen ve fekal antijen testi ile parvoviral enteritis tanısı konan farklı ırk ve cinsiyette 20 köpek çalışma materyalini oluşturdu. Parvovirüs ile enfekte köpekler 2 gruba (n=10) ayrılarak, birinci gruba 7 gün süreyle sadece standart destek sağaltımı, ikinci gruba aynı sürede standart destek sağaltımı ve oral 400 mg/gün/köpek dozunda klinoptilolit uygulandı. Köpeklerden kan örnekleri uygulama öncesi ve sonrası 1, 2, 4. ve 7. günlerde alınarak tam kan sayımı, kan gazları, PT, APTT değerleri belirlendi. Serum örneklerinden, C-reaktif protein, haptoglobulin, seruloplazmin, ALT, AST, ALP, GGT, CK, BUN, CREA, TP, ALB, TBİL, İnBİL, GLU, Fe, Cu, Zn, Na, K düzeyleri belirlendi. Köpeklerde incelenen değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS paket programında yapıldı. Parvoviral enteritisin sağaltımında klinoptilolit'in toplam klinik skor puanında azalma sağlayarak klinik iyileşme süresini hızlandırdığı ve sağaltım sürecinde albümin ve total protein konsantrasyonlarına olumlu yönde etkisi olduğu belirlendi. Bu veriler ışığında parvoviral enteritisli köpeklerin sağaltımında standart sağaltıma ek olarak diyetle 7 gün boyunca günlük 400mg/ köpek dozunda klinoptilolit ilavesinin sağaltıma katkı sağlayabileceği ve yapılacak çalışmalara referans olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Köpek, parvoviral enterit, klinoptilolit, ishal

SUMMARY

Interpretation of Treatment Efficacy of Clinoptilolite in Dogs with Canine Parvoviral Enteritis

In the present study the aim was to research the therapy efficiency of clinoptilolite in dogs naturally infected with parvoviral enteritis. The material of the present study involved dogs of various breed and of both sexes referred with haemorrhagic diarrhea, vomiting, depression, general disorder in condition and diagnosed within parvoviral enteritis by fecal antigen test. Parvovirus infected dogs were enrolled into 2 groups (n=10, each). First group received standart supportive treatment for 7 days, second group received standart supportive treatment and clinoptilolite orally at a dosage of 400 mg/day/per dog within the same period. Blood sample were withdrawn from dogs before and 1. ,2. ,4. and 7. days after applications and complete blood counts, blood gas, PT, APTT values were analyzed. Sera samples were evaluated for CRP, Hp, Cp, ALT, AST, ALP, GGT, CK, BUN, CREA, TP, ALB, TBIL, InBIL, GLU, Fe, Cu, Zn, Na and K levels. SPSS pocket programme was used for, statistical evaluation of interpreted alterations among dogs. It was suggested that clinoptilolite diminished total clinical scoring by accelerating clinical recovery and was found to have positive influence on ALB and total protein concentrations for therapy of parvoviral enteritis. Those aforementioned data suggested that among dogs with parvoviral enteritis standart therapy accompanying clinoptilolite at a dosage of 400 mg/per dog for 7 days might be additive to therapy and might be a reference to further studies performed.

Keywords: Dog, Parvoviral enteritis, Clinoptilolite, Diarrhea

Kaynaklar

Aktaş MS, Özkanlar YE, Kırbaş A. Erzurum ve çevresinde kliniğe getirilen sahipli köpeklerin parvoviral enteritisini etkileyen risk faktörleri üzerinde bir araştırma. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2011;6(1):1-8.

Apel MJG, Cooper BJ, Greisen H, Carmichael LE. Status report: Canine viral enteritis. Journal of the American Veterinary Medical Association 1978;173(11):1516-1518.

Balcarcel E, Lopez-Losada J, Rodriguez-Fuentes G, Barrios MA, Irazioz A. Extention study- Enterex Clinical Studies File, Cuban Drug Quality Control Agency, No.0823.1992.

Baştan İ. Parvovirus enfeksiyonlu köpeklerde yaşama şansını etkileyen parametrelerin araştırılması. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 2012.

Binn LN, Lazar EC, Eddy GA. Recovery and characterization of minute virus of canines. Infection and immunity 1971;1(5):503-508.

Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, Barie PS. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically III patients with systemic inflammatory response syndrome. Surgical Infections 2004;5(1):39-48.

Brady S, Norris JM, Kelman M, Ward MP. Canine parvovirus in Australia: The role of socio-economic factors in disease clusters. The Veterinary Journal 2012;193:522–528.

Bright KR, Sicairos-Ruelas EE, Gundy PM, Gerba CP. Assesment of the antiviral properties of zeolites containing metal ions. Food and Environmental Virology 2009;1:37-41

Broek AHM. Serum protein electrophoresis in canine parvovirus enteritis. British Veterinary Journal. 1990;146(3):255-259.

Brown AJ, Otto CM. Fluid therapy in vomiting and diarrhea. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2008;38(3):653–675.

Brown MR, Rogers KS. Neutropenia in Dogs and Cats: A Retrospective Study of 261 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2001;37:131-139.

Brunner CJ, Swango LJ. Canine parvovirus infection: effects on the immune system and factors that predispose to severe disease. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 1985;7(12):979–988.

Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A, Tempesta M, Cavalli A, Buonavoglia D, Bozzo G, Elia G, Decaro N, Carmichael LE. Evidence for evolution of canine parvovirus type-2 in Italy. *Journal of General Virology* 2001;82:1555–1560.

Burchell R, Schoeman JP, Leisewitz AL. A comparison of the Henderson Hasselbach and Strong ion model in determining the acid base disturbances in CPV enteritis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2013;82:3021–3025.

Burtonboy G, Charlier P, Hertoghs J, Lobmann M, Weieman A, Woods S. Performance of high titre attenuated canine parvovirus vaccine in pups with maternally derived antibody. *Veterinary Record*. 1991;128, 377–381.

Calderon MG, Mattion N, Bucafusco D, Fogel F, Remorini P, La Torre J. Molecular characterization of canine parvovirus strains in Argentina: detection of the pathogenic variant CPV2c in vaccinated dogs. *Journal of Virological Methods* 2009;159:141–145.

Cankurtaran M, Kıyıkım A. Sepsiste renal hemodinami ve mediyatörler. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002;24:202-220.

Capiaumont J, Legrand C, Carbonell D, Dousset B, Belleville F, Nabet P. Methods for reducing the ammonia in hybridoma cell cultures *Journal of Biotechnology* 1995;39:49-58.

Castro TX, Miranda SC, Labarthe NV, Silva LE, Cubel Garcia RCN. Clinical and epidemiological aspects of canine parvovirus (CPV) enteritis in the State of Rio de Janeiro: 1995-2004. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2007;59(2):333-339.

Cohn LA, Rewerts JM, McCaw D. Plasma granulocyte colony-stimulating factor concentrations in neutropenic, parvoviral enteritis-infected puppies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999;13(6):581–586.

Danabaş D. Farklı oranlardaki zeolit (Klinoptilolit)'in bazı su parametreleri ile gökkusağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* WALBAUM, 1792)'nın gelişimi ve vücut

kompozisyonuna etkileri. Doktora tezi. Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.2009.

Day MJ. Possible immunodeficiency in related rottweiler dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1999;40(12):561–568.

Decaro N, Altamura M, Pratelli A. Evaluation of the innate immune response in pups during canine parvovirus type 1 infection. *New Microbiologica* 2002;25:291–298.

Decaro N, Desario C, Campolo M, Cavalli A, Cirone F, Elia G, Martella V, Lorusso E, Camero M, Buonavoglia C. Canine parvovirus infection: which diagnostic test for virüs? *Journal of Virological Methods* 2005a;121:179-185.

Decaro N, Desario C, Campolo G , Martella V, Ricci D, Lorusso E, and Buonavoglia C. Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2005b;17:133-138.

Decaro N, Martella V, Elia G, Desario C, Campolo M, Buonavoglia D. Diagnostic tools based on minor groove binder probe technology for rapid identification of vaccinal and field strains of canine parvovirus type 2b. *Journal of Virological Methods*. 2006;138: 6-10.

Decaro N, Desario C, Elia G, Campolo M, Lorusso A, Mari V, Martella V, Buonavoglia C. Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration: A clinical and laboratory diagnostic dilemma. *Vaccine* 2007b;25:1161-1166.

Decaro N, Desario C, Elia G, Martella V, Mari V, Lavazza A, Nardi M, Buonavoglia C. Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. *New Microbiologica* 2008a;31:125-130.

Decaro N, Cirone F, Desario C, Elia G, Lorusso E, Colaianni ML, Martella V, Buonavoglia C. Severe parvovirus in a 12-yearold dog that had been repeatedly vaccinated. *Veterinary Record* 2009a;164:593-595.

Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology* 2012;155:1-12.

Deligiannis K, Lainas T, Arsenos G, Papadopoulos E, Fortomaris P, Kufidis D, Stamataris C and Zygoiannis D. The Effect of Feeding Clinoptilolite on Food Intake and Performance of Growing Lambs Infected or not with Gastrointestinal Nematodes. *Livestock Production Science* 2005;96:195-203.

Demirel D. Sıçan (Sprague Dawley) rasyonlarında farklı düzeylerde zeolit kullanımının büyüme performansı, kan parametreleri, deri ve karaciğer histolojisi üzerine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Diyarbakır, Türkiye. 2008.

Dorset DL, McCourt MP. Prospects for direct electron crystallographic determination of zeolite structures. *Microscopy Research and Technique* 1997;36:212-223.

Dossin O, Rupassara S, Weng HY, Williams D, Garlick P, Schoeman JP. Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011;25:215-221.

Dyer A. *An Introduction To Zeolite Molecular Sieves*. John Willey;1988.

Eckersall PD, Cero' JJ Martí'nez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives *Veterinary Clinical Pathology*. 2010;34:85-99.

Elia G, Cavalli A, Desario C, Lorusso E, Lucente MS, Decaro N, Martella V, Buonavoglia, C. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR. *Journal of Virological Methods* 2007;146:202-208.

Fernandez-Montequin J, Simon R, Rodriguez-Fuentes G, Barrios MA and Iraizoz A. Phase III-Comparison study- Enterex Clinical Studies File, Cuban Drug Quality Control Agency, No.0823.1992.

Fransson BA, Lagerstedt AS, Bergstrom A, Hagman R, Park JS, Chew BP, Evans MA, Ragle CA. C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007;17(4):373-381.

Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, Visintainer F. Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1985; 187:589-594.

- Goddard A, Leisewitz AL, Christopher NM, Duncan NM and Becker PJ. Prognostic Usefulness of Blood Leukocyte Changes in Canine Parvoviral Enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008;22:309–316.
- Goddard A, Leisewitz AL, Canine parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2010;40:1041–1053.
- Godsall SA, Clegg SR, Stavisky JH, Radford AD, Pinchbeck G. Epidemiology of canine parvovirus and coronavirus in dogs presented with severe diarrhoea to PDSA PetAid hospitals. *Veterinary Record* 2010;167:196–201.
- Gree M, Pavelic K. Antiviral properties of clinoptilolite. *Microporous and Mesoporous Materials* 2005;79:165-169.
- Greene CE, Decaro N, Canine Viral Enteritis. In: Greene, C.E. (Ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, PA.2010.
- Heald RD, Jones BD, Schmidt DA. Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1986;22:745–748.
- Hoskins JD. Update on canine parvoviral enteritis. *Veterinary Medicine* 1997;5:694-709.
- Hotta M, Nakajima H, Yamamoto K, Aono M. Antibacterial temporary filling materials: the effect of adding various ratios of Ag-Zn-Zeolite. *Journal of Oral Rehabilitation* 1998;25:485–489.
- Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1996;208:542-546.
- Hunter JM. Geophagy in Africa and in the United States: a culture-nutrition hypothesis *Science* 1985;228:1040.
- Hyone-Myong E, Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousseau D, Lebreux B, Aubert A. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*. 2002;89:115-127

- Ishiwata K, Minagawa T, Kajimoto T. Clinical effects of the recombinant feline interferon- α on experimental parvovirus infection in Beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 1998;60(8):911-917.
- Jacobs RM, Weiser MG, Hall RL, Kowalski JJ. Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1980;16:809-814.
- Janchen J, Bruckner JB, Stach H. *Eur. Journal of Anaesthesiology* 1998;15:324-329.
- Johnson RH, Smith JR. Epidemiology and Pathogenesis of Canine Parvovirus. *Australian Veterinary Practitioner* 1983;13(1):31.
- Kalli İ, Leontides LS, Mylonakis ME, Moraitou KA, Rallis T, Koutinas AF. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science* 2010;89(2):174-178.
- Kapil S, Cooper E, Lamm C, Murray B, Rezabek G, Johnston 3rd, L, Campbell G, Johnson B. Canine parvovirus types 2c and 2b circulating in North American dogs in 2006 and 2007. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:4044-4047.
- Katic M, Bosnjak B, Gall-Troselj K, Dikic I, Pavelic K. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells in vitro. *Frontiers in Bioscience* 2006;11:1722-1732.
- Katsoulos PD, Papaioannou D, Panousis N, Karatzias H. The role of natural and synthetic zeolites as feed additives on the prevention and/or the treatment of certain farm animal diseases: A review. *Microporous and Mesoporous Materials* 2005;84:161-170.
- Katsoulos PD, Roubies N, Panousis N, Karatzias. Effect of long-term feeding dairy cows on a diet supplemented with clinoptilolite on certain serum trace elements. *Biological Trace Element Research* 2005;108(1-3):137-145.
- Klotz LO, Kroncke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *Journal of Nutrition* 2003;133(5-1):1448-1451.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice* 2010;51:478–83.

Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003;17:674-679.

Latimer KS, Rakich PM. Clinical Interpretation of leukocyte responses. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice* 1989;19(4):637-668.

Latimer KS. Leukocytes in health and disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Compny, 1995;1892-1929.

Lee H-H, Song I-H, Frgedrgch M, Gaulgard A, Detert J, R wert J, Audrgng H, Kary S, Burmeste G, Sterry W. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists *British Journal of Dermatology*. 2007;15(3):486-491.

Lobetti RG, Joubert KE, Picard J. Bacterial colonization of intravenous catheters in young dogs suspected to have parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002;220(9):1321-1324.

Lopez-Losada J, Rodriguez-Fuentes G, Samada M, Barrios MA, Iraizoz A, Llanio R, Phase II- Enterex Clinical Studies File, Cuban Drug Quality Control Agency, No.0823.1992.

Macartney L, McCandlish IAP, Thompson H, Cornwell HJ. Canine parvovirus enteritis 2. Pathogenesis. *Veterinary Record* 1984;115(18):453-460.

Macintire DK, Smith-Carr S. Canine parvovirus. Part II. Clinical signs, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1997;19(3):291-302.

Mantione NL, Otto CM. Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005;227(11):1787-1793.

Mari K, Maynard L, Eun HM. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Veterinary Record* 2003;152(4):105-108.

Martella V, Cavall, A, Decaro N, Elia G, Desario C, Campolo M, Bozzo G, Tarsitano E, Buonavoglia C. Immunogenicity of an intranasally administered modified live canine parvovirus type 2b vaccine in pups with maternally derived antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005;12:1243–1245.

Martin-Kleiner I, Flegar-Mestric Z, Zadro R, Brejzak D, Stanovic Janda S, Stajkovic R, Marusic M, Radacic M, Boranic M. The Effect of the Zeolite Clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:717-727.

Mason MJ, Gillett NA, Muggenburg BA. Clinical, pathological, and epidemiological aspects of canine parvoviral enteritis in an unvaccinated closed beagle colony: 1978–1985. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1987;23:183-192.

Matsuura AY, Okamoto K, Ueshige M, Akagawa Y. Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver-zeolite. *Journal of Dentistry* 1997;25:373-377.

Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of ALB replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2002;12(2):113-124.

meat industry. *Meat Science*, 62, 373–380.

Melenova L, Ciahotny K, Jirglova H, Kusa H, Ruzek P. Removal of ammonia from waste gas by means of adsorption on zeolites and their subsequent use in agriculture (in Czech). *Chemicke Listy* 2003;97:562–568.

Merck Veterinary Manual. Canine Parvovirus
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/23301.htm> Erişim Tarihi: 01 Ocak 2014.

Mischke R, Barth T, Wohlsein P. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on leukocyte count and survival rate of dogs with parvoviral enteritis. *Research in Veterinary Science* 2001;70(3):221-225.

Mohan R, Nauriyal DC, Singh KB. Haematological and biochemical alterations in canine parvovirus infection. *Indian Journal of Veterinary Medicine* 1991;11:52-53.

- Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003;17(6):791-798.
- Mohri M, Seifi HA, Maleki M. Effects of Short-term Supplementation of Clinoptilolite in Colostrum and Milk on the Concentration of Some Serum Minerals in Neonatal Dairy Calves. *Biological Trace Element Research*. 2008;123:116-123.
- Mojzis, F Nistiar, G Kovac, G Mojziso. Preventive Effects of Zeolite in Swerer-Rat Intoxication with Vx-Substance. *Veterinarni medicina* 1994;39(8):443-449.
- Mondale KD, Carland RM, Aplan FF. The comparative ion exchange capacities of natural sedimentary and synthetic zeolites. *Minerals Engineering* 1995;8:535.
- Morishita M, Miyagi M, Yamasaki Y, Tsuruda K, Kowahara K, Iwamoto Y. Technology of Nitrogen Monoxide Removal. *The Journal of clinical dentistry* 1998;9:94-96.
- Mumpton FA, La roca magica : Uses of natural zeolites in agriculture and industry. *Proceedings of the National Acedemy of Scienses of the U.S.A.* 1999;96:3463-3470.
- Munoz C, Rios E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *British Journal of Nutrition* 2007;1:24–28.
- Muzyczka N, Berns KI. Parvoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), *Fields Vorology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 2001;2327–2359.
- Nakamura M, Tohya Y, Miyazawa T, Mochizuki M, Phung HT, Nguyen NH. A novel antigenic variant of canine parvovirus from a Vietnamese dog. *Archives of Virology* 2004;149:2261–2269.
- Nappert G, Duphy E, Ruben D, Mann FA. Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enteritis. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 2002;66:15-18.
- Ocampo, G. 1st Degree Physician Thesis. Medical Sciences High Institue, La Habana, 1992; Phase III – Etiological study – Enterex Clinical Studies File, Cuban Drug Quality Control Agency, No.0823.

Oğuz H ve Kurtoğlu V. Effect of clinoptilolite on performance of broiler chickens during experimental aflatoxicosis. *British Poultry Science*, 2000;41:512-517.

Oğuz H, Keçeci T, Birdane YO, Önder F ve Kurtoğlu V. Effect of clinoptilolite on serum biochemical and haematological characters of broiler chickens during aflatoxicosis. *Research in Veterinary Science* 2000;69(1):89-93.

Otto CM, Drobatz KJ, Soter C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997;11:65-70.

Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 2000;217:1500-1504.

Otto CM, Jackson CB, Rogell EJ. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) for treatment of parvovirus enteritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001;15(4):355-360.

Otto CM. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007;17:359-367.

Öcal N, Ünsüren H. Parvoviral hemorajik gastroenteritisli köpeklerin sağaltımında total parenteral beslemenin etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2009;15(2): 237-244.

Panda D, Patra R, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Research in Veterinary Science* 2009;86:36-42.

Panousis N, Katsoulos PD, Roubies N, Arsenos G, Christaki E, Karatzias H. Effects of Long-Term Dietary Supplementation with Clinoptilolite on Incidence of Parturient Paresis and Serum Concentrations of Total Ca, P, Magnesium, Potassium and Sodium in Dairy Cows. *American Journal of Veterinary Research* 2005;66(12):2081-2085.

Parlat SS, Yıldız AO ve Oğuz H. Effect of Clinoptilolite on Performance of Japanese Quail (*C. coturnix japonica*) During Experimental Aflatoxicosis. *British Popular Science* 1999;40:495-500.

Pavelic K, Hadz'ija M, Bedrica L, Pavelic J, Ćikic I, Katic M, Kralj M, Herak Bosnar M, Kapitanovic S, Poljak-Blaz'i M, Kriz'anac S, Stojkovic R, Jurin M, Subotic B, Ćolic M, Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability *Journal of Molecular Medicine* 2001;78:708.

Pérez R, Francia L, Romero V, Maya L, Lopez I, Hernandez M. First detection of canine parvovirus type 2c in South America. *Veterinary Microbiology* 2007;124:147-152.

Polat E, Karaca M, Demir H, Onus A N. Use Of Natural Zeolite (Clinoptilolite) In Agriculture. *Journal of Fruit and Ornamental Plant Research* 2004;12.

Pollock RV. Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell University College of Veterinary Medicine* 1982;72:103–119.

Pond WG, Yen JT. Protection by clinoptilolite or zeolite Na against cadmium-induced anemia in growing swine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1983;173:327-337.

Potgieter LND, Jones JB, Patton CS, Webb-Martin TA. Experimental parvovirus infection in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1981;45:212-216.

Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2004;14:167-176.

Quintavalla S, Vicini L. Antimicrobial food packaging in meat industry. *Meat Science* 2002;62:373-380

Ramu J, Clark K, Woode GN, Sarr AB, Phillips TD. Adsorption of cholera and heat-labile *Escherichia coli* enterotoxins by various adsorbents: An in vitro study *Journal of Food Protection* 1997;60:358-362.

Rice JB, Winters KA, Krakowka S, Olsen RG. Comparison of systemic and local immunity in dogs with canine parvovirus gastroenteritis. *Infection and Immunity* 1982;38(3):1003-1009.

Rosabal BC and Rodriguez. Development and Featuring of the Zeolitic Active Principle FZ: A Glucose Adsorbent. *Zeolites* 1997;19(1):47-50.

Rubin DL, Falk KL, Sperling MJ, Ross M, Saini S, Rothman B, Shellock F, Zerhouni E, Stark D, Outwater EK, Schmiedl U, Kirby LC, Chezmar J, Coates T, Chang M, Silverman JM, Rofsky N, Burnett K, Eugel J, Yoring SW. A multicenter clinical trial of Gadolite Oral Suspension as a contrast agent for MRI. *Journal of Magnetic Resonance* 1997;7:865-872.

Rusin P, Bright K, Gerba C. Rapid reduction of *Legionella pneumophila* on stainless steel with zeolite coatings containing silver and zinc ions. *Letters in Applied Microbiology*. 2003;36:69-72.

Sadeghi AA, Shawrang P. Effects of natural zeolite clinoptilolite on passive immunity and diarrhea in newborn Holstein calves. *Livestock Science* 2008;113:307-310.

Sarıoğlu M. Removal of ammonium from municipal wastewater using natural Turkish (Dogantepe) zeolite. *Separation and Purification Technology* 2005;41:1-11.

Savigny MR. Use Of Oseltamivir In The Treatment Of Canine Parvoviral Enteritis. Yüksek Lisans Tezi. Auburn University Graduate Faculty, Auburn, Alabama. 2008.

Schoeman JP, Goddard A, Herrtage ME. Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2007a;231:1534–1539.

Schoeman JP, Herrtage ME. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness. *Microbes and Infection* 2008;10:203-207.

Schoeman JP, Goddard A, Leisewitz A.L. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *Newland Veterinary Journal* 2013;61(4):217-222.

Schultze A.E. Interpretation of canine leukocyte responses. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, editors. *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 366-381.

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 United States of America* 2005;11:379-384.

- Slavko I, Ulrich D, Angelika S, Erwin W, Marcus M. Dietary Supplementation With the Tribomechanically Activated Zeolite Clinoptilolite in Immunodeficiency: Effects on the Immune System. *Advances in Therapy* 2004;21(2):135-147.
- Smith GS. Neutrophils. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, editors. *Schalm's Veterinary Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 281-296.
- Smith-Carr S, Macintire DK, Swango LJ. Canine parvovirus. Part I: pathogenesis and vaccination. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 1997;19:125-133.
- Stander N, Wagner WM, Goddard A, Kirberger RM. Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2010;51:69-74.
- Streck AF, Souza CK, Gonc KR, Zang L, Pinto LD, Canal CW. First detection of canine parvovirus type 2c in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 2009;40:465-469.
- Sunderman FW, Numato S. Measurement of human serum ceruloplasmin by p-phenylene diamine oxidase activity. *Chinese Journal of Chemistry* 1970;16:903-910.
- Şentürk D, Demirel R, Doran İ. Doğal Zeolitlerin Hayvancılıkta Kullanım Olanakları. *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2010;14:13-20.
- Takai KT, Ohtsuka T, Senda Y, Nakao M, Yamamoto K, Matsuoka-Junji J. Antibacterial properties of antimicrobial-finished textile products. *Microbiology and Immunology*. 2002;46:75–81
- Tattersall P, Bergoin M, Bloom ME, Brown KE, Linden RM, Muzyczka N, Parrish CR, Tijssen P. Family Parvoviridae. In: Fauquet, CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. (Eds.), *Virus Taxonomy: VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press 2005.
- Torii K. Utilization of sedimentary zeolites in Japan. In *Seminar on the Occurrence, Origen, and Utilization of Sedimentary Zeolites in the Circum-Pasific Region* 1974.
- Truyen U. Emergence and recent evolution of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology* 1999;69:49-50.

Turgut K, Ok M. Kanin parvoviral enteritis. “Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi, semptomdan teşhisi.” Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. Konya, 2001.

Turk J, Fales W, Miller M, Pace L, Fischer J, Johnson G, Kreeger J, Turnquist S, Pittman L, Rottinghaus A. Enteric *Clostridium perfringens* infection associated with parvoviral enteritis in dogs: 74 cases (1987–1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992;200:991-994.

Uchida T, Maru N, Furuhashi M, Fujino A, Muramoto S, Ishibashi A, Koshiba K, Shiba T, Kikuchi T. Anti-bacterial zeolite balloon catheter and potential for urinary tract infection control. *Hinyokika Kyo* 1992;38(8):973-978.

UWE T. Evolution of canine parvovirus-A need for new vaccines. *Veterinary Microbiology* 2006;117:9-13.

Valcke E, Engels B, Cremers A. The use of zeolites as amendments in radiocaesium- and radiostrontium-contaminated soils: A soil-chemical approach. Part II: Sr-Ca exchange in clinoptilolite, mordenite and zeolite. *Zeolites* 1997;3:212–217

Verzgula L, Prosbova M, Blazovsky J, Jacobi U, Schubert T, Kovac GD. Kallo, H.S. Sherry (Eds.), *Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites*, Academiai Kiado, Budapest, 1988, p. 747.

Wang S, Peng Y. Natural zeolites as effective adsorbents in water and wastewater treatment. *Chemical Engineering Journal* 2010;156:11–24.

Wegeis DJ, Rashid J. The sepsis-coagulant axis: A review. *Journal Veterinary Internal Medicine* 1998;12:317-324.

Wells PD, Kilduff P. α -Amylase, α -d-glucosidase and aminopeptidase activity in zeolite fed male rats infected with the nematode, *Nippostrongylus brasiliensis*. *Microporous and Mesoporous Materials*.1985;5(3):145-152.

Woods CB, Pollack RVH, Carmichael LE. Canine parvoviral enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1980;16:171-179.

Yilmaz Z, Şentürk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice* 2007;48:643-650.

Young KM. Eosinophils. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, eds. Schalm's Veterinary Hematology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:297-307.

Zarkovic N. 4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. Molecular Aspects of Medicine. 2003;24(4-5):281-291

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında İzmir’de doğdum. İlk ve orta öğretimimi İzmir Meliha ve Doğan Akad İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi ise İzmir Vali Vecdi Gönül Lisesi’nde tamamladım. Üniversite öğrenimime 2001 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinde başladım ve 2006 yılında mezun oldum. 2007 yılında İzmir Urlavet Veteriner Polikliniğinde iş hayatıma başladım ve halen sürdürmekteyim. 2009 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA'ya, Prof. Dr. Serdar PAŐA, Doç. Dr. Kerem URAL, Doç. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ'a,

Her konuda göstermiş oldukları yardım ve sabırdan dolayı başta AraŐ. Gör. G. Emek TUNA ve AraŐ. Gör. Mehmet GÜLTEKİN olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı araştırma görevlileri, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarım'a,

Her konudaki destek ve yardımlarından dolayı Veteriner Hekim Erhan GÖKDAĞ, Veteriner Hekim Dr. Meral GÖKDAĞ'a ve Urlavet ailesine,

Varlığı ile bana her zaman güç veren eşim Funda AKDAĞ'a

Beni bugünlere getiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.