**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE**

**ESANSİYEL OLMAYAN AMİNOASİT**

**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**SEVGİ AKSOY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN**

Bu tez, TÜBİTAK tarafından 223O199 proje numarası ile desteklenen araştırmanın bir kısmından gerçekleştirilmiştir.

**AYDIN–202**

# **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi birikimi, akademik rehberliği ve deneyimiyle yolumu aydınlatan; her zaman sabırla, anlayışla ve içtenlikle destek olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN’e ,

Tez çalışmamın çıktısı olduğu “Kedi ve Köpek Parvovirus Enfeksiyonlarında Standart Tedaviye Ek Olarak İntravenöz Sitrulin Uygulamasının Etkinliği” başlıklı proje ekibinde araştırmacı olarak bulunan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Kerem URAL, Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU, Doç. Dr. B. Taylan KOÇ ve Dr. Gamze GÜLTEKİN’e,

Yüksek lisans eğitimim süresince mesleki ve hayat tecrübeleriyle bana destek olan Prof. Dr. Serdar PAŞA, Prof. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a,

Çalışmamı gerçekleştirdiğim proje kapsamında birlikte çalıştığım, akademik yolculuğumun belki de en kıymetli dostluklarını bana sunan arkadaşlarım Vet. Hek. Gizem AKBULUT ve Vet. Hek. Doğa Feray ALTUNSOY’a,

Yüksek lisans eğitimim süresince akademik ve mesleki gelişim yolculuğumda birlikte çalışma imkânı bulduğum, birbirimize destek olduğumuz, deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen kıymetli meslektaşlarım Dr. Tahir ÖZALP, Dr. Cansu BALIKÇI, Vet. Hek. Ece Eylül SÖNMEZ ve tüm yüksek lisans ile doktora öğrencisi meslektaşlarıma,

Ve son olarak beni bugünlere getiren, her başarımın temelinde varlıklarıyla bana güç veren, sevgileri, sabırları ile her zaman yanımda olan canım annem Fatma AKSOY, babam Cemal AKSOY, en iyi arkadaşlarım canım kız kardeşlerim Selin ve Sultan AKSOY’a ,

Sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

**İÇİNDEKİLER**

[TEŞEKKÜR i](#_Toc208149177)

[SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iv](#_Toc208149178)

[ŞEKİLLER DİZİNİ vii](#_Toc208149179)

[RESİMLER DİZİNİ viii](#_Toc208149180)

[TABLOLAR DİZİNİ ix](#_Toc208149181)

[ÖZET x](#_Toc208149182)

[ABSTRACT xii](#_Toc208149183)

[1.GİRİŞ 1](#_Toc208149184)

[2. GENEL BİLGİLER 4](#_Toc208149185)

[2.1. Parvoviral Enteritis 4](#_Toc208149186)

[2.1.1. Etiyoloji 4](#_Toc208149187)

[2.1.2. Epidemiyoloji 7](#_Toc208149188)

[2.1.3. Predispozan Faktörler 9](#_Toc208149189)

[2.1.4. Patogenez 10](#_Toc208149190)

[2.1.5. Klinik Bulgular 13](#_Toc208149191)

[2.1.6. Tanı 14](#_Toc208149192)

[2.1.6.1. Hematolojik Bulgular 15](#_Toc208149193)

[2.1.6.2. Serolojik ve Virolojik Tanı Yöntemleri 17](#_Toc208149194)

[2.1.6.3. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri 20](#_Toc208149195)

[2.1.4. Tedavi 20](#_Toc208149196)

[2.1.4.1. Sıvı Tedavisi 21](#_Toc208149197)

[2.1.4.2. Antibiyotik Tedavisi 22](#_Toc208149198)

[2.1.4.3. Antiemetik Tedavi 23](#_Toc208149199)

[2.1.4.4. Antiviral Tedavi 24](#_Toc208149200)

[2.1.4.5. Beslenme Desteği ve Ağrı Yönetimi 25](#_Toc208149201)

[2.1.4.6. Pasif İmmunoterapi 26](#_Toc208149202)

[2.1.4.7. İmmunomodülatörler 27](#_Toc208149203)

[2.1.4.8. Sitokin Bazlı Terapötikler 27](#_Toc208149204)

[2.1.4.8.1. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör 27](#_Toc208149205)

[2.4.1.8.2. İnterferonlar ve Biyolojik Tepki Değiştiriciler 27](#_Toc208149206)

[2.4.1.9. Probiyotikler 28](#_Toc208149207)

[2.4.1.10. Bitkiler 28](#_Toc208149208)

[2.4.1.11. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu 29](#_Toc208149209)

[2.1.5. Prognoz 29](#_Toc208149210)

[2.1.6. Koruma 29](#_Toc208149211)

[2.2. Amino Asitler 31](#_Toc208149212)

[2.2.1. Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Metabolizması 31](#_Toc208149213)

[2.2.2. Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Fonksiyonları 33](#_Toc208149214)

[3. GEREÇ VE YÖNTEM 39](#_Toc208149215)

[3.1. Hayvan Materyali 39](#_Toc208149216)

[3.2. Klinik Muayene 41](#_Toc208149217)

[3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması 43](#_Toc208149218)

[3.4. Analizlerin Gerçekleştirilmesi 43](#_Toc208149219)

[3.4.1. Akut Faz Proteini (CRP) 43](#_Toc208149220)

[3.4.2. Esansiyel Olmayan Amino Asitler 44](#_Toc208149221)

[3.5. İstatistiksel Analizler 44](#_Toc208149222)

[4. BULGULAR 46](#_Toc208149223)

[4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular 46](#_Toc208149224)

[4.2.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Bulguları 47](#_Toc208149225)

[4.2.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Klinik Bulguları 47](#_Toc208149226)

[4.3.Hematolojik Bulgular 48](#_Toc208149227)

[4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Bulguları 48](#_Toc208149228)

[4.3.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Hematolojik Bulguları 49](#_Toc208149229)

[4.4. CRP Konsantrasyonu 50](#_Toc208149230)

[4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının CRP Konsantrasyonu 50](#_Toc208149231)

[4.4.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin CRP Konsantrasyonu 50](#_Toc208149232)

[4.5. Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri 51](#_Toc208149233)

[4.5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri 51](#_Toc208149234)

[4.5.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri 54](#_Toc208149235)

[4.6. MGKS, CRP ve Aminoasitlerin Korelasyon Bulguları 55](#_Toc208149236)

[4.7. ROC Analizi 58](#_Toc208149237)

[5. TARTIŞMA 60](#_Toc208149238)

[6. SONUÇ VE ÖNERİLER 67](#_Toc208149239)

[KAYNAKLAR 69](#_Toc208149240)

# 

# **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**%:** Yüzde

**AA:** Aminoasit

**Ala:** Alanin

**APACHE II:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

**APP:** Akut Faz Proteinleri

**Arg:** Arginin

**Asn:** Asparagin

**Asp:** Aspartik Asit

**AT:** Antitrombin

**BFPV:** Mavi Fox Parvovirus

**BPV:** Sığır Parvovirus

**CPV:** Köpek Parvovirus

**CRP:** C-Reaktif Protein

**Cys:** Sistein

**dk:** Dakika

**dL:** Desilitre

**DNA:** Deoksiriboz Nükleik Asit

**EAA:** Esansiyel Aminoasit

**EDTA:** Etilendiamintetraasetik Asit

**ELİSA:** Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi

**FPV:** Feline Panlökopeni Virus

**g:** Gram

**G-CSF:** Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

**Gln:** Glutamin

**HCT:** Hematokrit sayısı

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**IV:** İntravenöz

**kg:** Kilogram

**L:** Litre

**LPS:** Lipopolisakkarit

**LYM:** Lenfosit sayısı

**MDA**: Maternal Kaynaklı Antikor

**MEV:** Mink Enteritis Virus

**MGKS:** Modifiye Glaskow Koma Skalası

**ml:** Mililitre

**NEAA:** Esansiyel Olmayan Aminoasit

**NEU:** Nötrofil sayısı

**oC:** Santigrat derece

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**PLT:** Trombosit sayısı

**RBC:** Eritrosit sayısı

**rpm:** Dakikadaki Devir Sayısı

**RPV:** Rakun Parvovirus

**RT-PCR:** Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**SC:** Subkutan

**Ser:** Serin

**SIRS:** Sistemik Yangısal Yanıt Sendromu

**SOFA:** Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

**TfR:** Transferrin

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

**WBC:** Total Lökosit

# **ŞEKİLLER DİZİNİ**

[**Şekil 1.** Parvoviridae'nin taksonomik ilişkisinin şematik gösterimi 4](#_Toc204733278)

[**Şekil 2.** CPV’nin genetik görünümü. 5](#_Toc204733279)

[**Şekil 3.** Köpeklerde CPV-2'nin evrimsel süreci 7](#_Toc204733280)

[**Şekil 4.** Köpek parvovirüs tip 2c (CPV-2c) varyantlarının dünya genelindeki dağılımı. Kırmızı renk CPV-2c vakası bildiren ülkeleri temsil etmektedir 8](#_Toc204733281)

[**Şekil 5.** A: Villus ile birlikte farklılaşmayı gösteren normal gastrointestinal sistem. B: Villus kollapsı ve intestinal villus nekrozu gösteren CPV-2 ile enfekte gastrointestinal kanal. 12](#_Toc204733282)

[**Şekil 6.** Köpek parvovirüsünün bulaşma döngüsü. 13](#_Toc204733283)

[**Şekil 7.**Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin alanin düzeyleri. 52](#_Toc204733284)

[**Şekil 8.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin asparagin düzeyleri. 52](#_Toc204733285)

[**Şekil 9.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin glutamin düzeyleri. 53](#_Toc204733286)

[**Şekil 10.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin glisin düzeyleri 53](#_Toc204733287)

[**Şekil 11.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin prolin düzeyleri. 53](#_Toc204733288)

[**Şekil 12.**Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin serin düzeyleri. 54](#_Toc204733289)

[**Şekil 13.** MGKS ROC analizi grafiği. 59](#_Toc204733290)

# **RESİMLER DİZİNİ**

[**Resim 1.** Köpeklerin hospitalize edildiği klinik alan. 40](#_Toc204711056)

[**Resim 2.** Çalışmada yer alan bazı CPV’li köpekler. 41](#_Toc204711057)

[**Resim 3.** CPV hızlı test kiti. 41](#_Toc204711058)

[**Resim 4.** CPV’li köpeklerin ishal ve kusma bulguları. 42](#_Toc204711059)

[**Resim 5.** CRP analiz cihazı. 44](#_Toc204711060)

# **TABLOLAR DİZİNİ**

[**Tablo 1.** 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre, 2016 yılına kadar Dünyada CPV-2 suşlarının tespit edildiği bölgeler. 8](#_Toc204711079)

[**Tablo 2.** CPV tedavisinde kullanılan bazı antibiyotikler . 23](#_Toc204711080)

[**Tablo 3.** Klinik muayene formu. 42](#_Toc204711081)

[**Tablo 4.** Modifiye Glaskow Koma Skorlaması. 42](#_Toc204711082)

[**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin yaş, cinsiyet ve mevsim. 46](#_Toc204711083)

[**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin vital bulguları, MGKS ortalama ve standart hata değerleri. 47](#_Toc204711084)

[**Tablo 7.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin vital bulguları, MGKS ortalama ve standart hata değerleri. 48](#_Toc204711085)

[**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin hemogram sonuçları. 49](#_Toc204711086)

[**Tablo 9.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin hemogram sonuçları. 49](#_Toc204711087)

[**Tablo 10.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin CRP konsantrasyonu. 50](#_Toc204711088)

[**Tablo 11.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin CRP konsantrasyonu. 50](#_Toc204711089)

[**Tablo 12.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin NEAA düzeyleri. 51](#_Toc204711090)

[**Tablo 13.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin NEAA düzeyleri. 52](#_Toc204711091)

[**Tablo 14.**NEAA, CRP konsantrasyonu ve MGKS'nin hastanede yatış süresi ile korelasyonu 53](#_Toc204711092)

[**Tablo 15.** CRP düzeylerinin, NEAA ve MGKS ile korelasyonu. 54](#_Toc204711093)

[**Tablo 16.** MGKS ile NEAA ve CRP'nin korelasyonu**.** 55](#_Toc204711094)

[**Tablo 17.** ROC analizi. 56](#_Toc204711095)

# **ÖZET**

**PARVOVİRAL ENTERİTİSLİ KÖPEKLERDE ESANSİYEL OLMAYAN AMİNOASİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Aksoy, S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.**

**Amaç:** Bu çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde esansiyel olmayan aminoasit düzeylerinin belirlenmesi, hospitalizasyon süresi boyunca (0., 3. ve taburcu günü) incelenmesi; bu parametrelerin Modifiye Glasgow Koma Skalası (MGKS), C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve hospitalizasyon süresiyle ilişkilerinin belirlenmesi; ayrıca sağ kalan ve ölen olgular arasındaki farklılıkların incelenerek prognostik değerlerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın hayvan materyalini, 2–6 aylık yaş aralığında, parvoviral enteritisli 23 köpek ve kontrol grubunu oluşturan 10 köpek oluşturmuştur. Hasta gruptan 0., 3. ve taburcu günü olmak üzere üç farklı zaman noktasında; kontrol grubundan ise bir kez olmak üzere serum örnekleri alınmıştır. Elde edilen örneklerde glisin, prolin, serin, alanin, aspartik asit, glutamik asit, asparajin, glutamin, sistin, arginin ve tirozin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca hastalara ait MGKS, CRP konsantrasyonu ve hematolojik parametreler değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sağ kalan ve ölen köpekler arasında söz konusu parametrelerin karşılaştırmaları yapılmıştır. Aminoasit düzeyleri, MGKS, CRP konsantrasyonunun hospitalizasyon süresiyle olan ilişkileri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Parvoviral enteritisli köpeklerde glisin, prolin, serin, alanin, asparajin ve glutamin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (p<0,05). Hasta grubundaki prolin ve glisin düzeyleri günler arasında anlamlı bulundu. MGKS değeri kontrol grubuna göre düşük ve günler arasında anlamlı bulundu. CRP konsantrasyonu hasta grubunda yüksek; WBC, NEU, LYM, RBC sayıları ve HCT değeri ise düşük bulunmuştur**.** Özellikle 0.gün alanin, arginin, glisin, serin ve tirozin düzeylerinin MGKS ile negatif yönde; prolinin 3. gün düzeyinin ise MGKS ile pozitif yönde güçlü ve anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Asparagin ve sistin'in 3. gün düzeyleri ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Asparagin düzeyinin yatış süresiyle pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki gösterdiği (r = 0,54, p = 0,03), buna karşın sistin düzeyinin ise negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki sergilediği (r = –0,59, p < 0,05) belirlendi. Ölen köpeklerin NEU sayısı (p<0,05) ve MGKS değeri (p<0,01) sağ kalan köpeklere kıyasla düşük bulundu. Ölen ve sağ kalan köpeklerin aminoasit düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

**Sonuç:** Parvoviral enteritisli köpeklerde bazı esansiyel olmayan aminoasit düzeylerinin azaldığı ve hospitalizasyon süresi boyunca değişim gösterebildiği belirlenmiştir. Özellikle glisin, prolin ve serin düzeylerinin klinik seyirle ilişkili parametrelerle anlamlı korelasyon göstermesi, bu aminoasitlerin metabolik stres, inflamasyon ve hücresel hasar süreçlerinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Ancak, sağ kalan ve ölen olgular arasında aminoasit düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle, parametrelerin doğrudan prognozla ilişkili olduğunu destekleyen güçlü bir kanıt elde edilememiştir. Bulgular, bu aminoasitlerin klinik süreçteki olası rollerinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne ve prospektif tasarıma sahip ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aminoasit, CRP, MGKS, parvoviral enteritis

# **ABSTRACT**

EVALUATION OF NON-ESSENTIAL AMINO ACID LEVELS IN DOGS WITH PARVOVIRAL ENTERITIS

**Aksoy, S. Aydın, Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Internal Medicine Program, Master's Thesis, Aydın, 2025.**

Objective: In this study, the levels of non-essential amino acids in dogs with parvoviral enteritis were determined and examined throughout the hospitalization period (on days 0, 3, and discharge); the relationships between these parameters and the Modified Glasgow Coma Scale (MGCS), C-reactive protein (CRP) levels, and hospitalization duration were determined; and to investigate the differences between surviving and deceased cases to explore their prognostic value.

Materials and Methods: The animal material for the study consisted of 23 dogs aged 2–6 months with parvoviral enteritis and 10 dogs forming the control group. Serum samples were collected from the patient group at three different time points: on days 0, 3, and discharge; and from the control group once. The levels of glycine, proline, serine, alanine, aspartic acid, glutamic acid, asparagine, glutamine, cysteine, arginine, and tyrosine were measured in the obtained samples. In addition, the MGCS, CRP concentration, and hematological parameters of the patients were evaluated. Furthermore, comparisons of the aforementioned parameters were made between the surviving and deceased dogs in the patient group. The relationships between amino acid levels, MGCS, and CRP concentrations and hospitalization duration were statistically analyzed.

Findings: In dogs with parvoviral enteritis, glycine, proline, serine, alanine, asparagine, and glutamine levels were found to be lower than in the control group (p<0.05). Proline and glycine levels in the patient group were found to be significant between days. CRP concentration was high in the patient group; WBC, NEU, LYM, RBC counts, and HCT values were found to be low. In particular, alanine, arginine, glycine, serine, and tyrosine levels on day 0 were found to have a strong and significant negative correlation with MGCS, while proline levels on day 3 were found to have a strong and significant positive correlation with MGKS. A significant relationship was found between asparagine and cysteine levels on day 3 and the length of hospital stay. Asparagine levels showed a strong and significant positive correlation with hospitalization duration (r = 0.54, p = 0.03), whereas cystine levels showed a strong and significant negative correlation (r = –0.59, p < 0.05). The NEU count (p<0.05) and MGKS value (p<0.01) of deceased dogs were found to be lower than those of surviving dogs. No significant difference was observed between the amino acid levels of deceased and surviving dogs.

Conclusion: It has been determined that levels of certain non-essential amino acids are reduced in dogs with parvoviral enteritis and may change during hospitalization. In particular, the significant correlation between glycine, proline, and serine levels and parameters related to clinical course suggests that these amino acids may play a role in metabolic stress, inflammation, and cellular damage processes. However, no significant difference in amino acid levels was detected between surviving and deceased cases. Therefore, strong evidence supporting a direct association between these parameters and prognosis could not be obtained. The findings indicate the need for further studies with larger sample sizes and prospective designs to clarify the potential roles of these amino acids in the clinical process.

Keywords: Amino acid, CRP, MGCS, parvoviral enteritis

# **GİRİŞ**

Köpek parvovirus (CPV), dünya genelinde genç köpeklerde gastroenterit olgularına neden olan en önemli entero-patojenlerden biridir. Bu enfeksiyon, her yaşta, cinsiyette ve ırk hayvanlarda görülebilmekle birlikte, en sık etkilenenler genellikle 6 hafta ile 6 ay arasındaki aşılanmamış yavru köpeklerdir (Tuteja ve Mondal, 2022).

Parvovirüsün bulaşması dışkı, kusmuk ve fomitlerdeki virüse maruz kalındıktan sonra fekal-oral yolla gerçekleşmektedir (Mazzaferro, 2020; Sykes, 2013). Virüs ilk olarak orofaringeal ve mezenterik lenf düğümleri ile timusta çoğalır ve enfekte hayvanlar, virüse maruz kaldıktan sonraki 1-5 gün içinde viremi evresine geçmektedir. Daha sonra CPV-2, bağırsak epitel kriptleri, kemik iliği, dil epiteli, ağız boşluğu, kardiyak myositler ve akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklerin hızla bölünen hücrelerini hedef almaktadır. Maruz kalma ve 4-14 gün süren inkübasyon döneminden sonra, klinik belirtilerin başlamasından birkaç gün önce virüs saçılımı başlar ve yaklaşık 7 gün sonra virüs saçılımı önemli ölçüde azalmaktadır (Sykes, 2013; Ford ve diğerleri, 2017).

Hastalığın en yaygın formu olan akut enteritis ve kusma, genellikle 6 aylığa kadar olan yavru köpeklerde görülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010; Lamm ve Rezabek, 2008). İshalin görünümü yumuşaktan mukoide, sıvı ve hemorajik şekiller arasında değişmekte ve yeşil renkte olabilmektedir. Ayrıca, bağırsak mukozasının dökülmesi nedeniyle dışkı kırmızı jelatinimsi bir görünüme sahip olup, kötü kokuludur (Mazzaferro, 2020; Mylonakis ve diğerleri, 2016; Tuteja ve diğerleri, 2022).

Hastalığın başlangıcından itibaren 72-80 saat içinde nötropeni ve/veya lenfopeniyle beraber lökopeni tablosu şekillenir. Bu parvoviral enteritis için en belirgin tablodur. Lökopenin nedeni kandaki nötrofillerin yıkımlanmasıdır. Kemik iliği, lenf nodülleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlarda çeşitli lökosit tiplerinin oluşumunu sağlayan progenitor hücreler yıkımlanır. Enfeksiyonun başlangıcından itibaren ilk 24 saatinde bu tablonun düzeltilmesi hastalığın prognozunda çok önemli katkı sağlar. İyileşen hastaların kanındaki lenfosit düzeyinin enfeksiyonun başlangıcından itibaren 24 saat içinde tekrar normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir (Goddard ve diğerleri, 2008). CPV’de sıkça gözlenen diğer bir bulgu da anemi ve trombositopenidir. Özellikle enfeksiyonun ilerleyen safhalarında bu tablo ile çok sık karşılaşılır. CPV hastalığında enfeksiyona bağlı biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler özgül değildir. Albümin ve diğer protein düzeylerinde azalma şekillenebilir. Serum biyokimyada gözlenen anormallikler, yetersiz beslenme, septisemi ve/veya katekolaminlerin yansıtan hipoproteinemi, hipoalbüminemi, hipoglisemi veya hafif-orta derecede hiperglisemi içerir ve hipokalemi gibi elektrolit anormallikleri de gözlenir. Hiponatremi, hipokloremi ve hipomagnezemi bozukluklarıyla beraber seyreden serum biyokimya anormallikleri de görülmektedir. (Kalli ve diğerleri, 2010).

CPV tedavisi büyük ölçüde destekleyici ve semptomatiktir. Uygulanacak tedavinin ana bileşenleri; sıvı tedavisi, antibiyotik tedavisi, antiemetik tedavi, immun sistem destekleyicileri ve beslenme desteğidir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

Amino asitler (AA), protein ve fizyolojik öneme sahip birçok düşük moleküler ağırlıklı bileşiğin sentezi için kullanılmaktadır (Wu, 2010). 20 proteinojenik AA esansiyel amino asitler (EAA'lar) ve esansiyel olmayan amino asitler (NEAA'lar) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır (Reeds, 2000). Bu sınıflandırma, diyetle alınma gerekliliğine dayanır ve bir amino asit, eğer hayvan organizması tarafından normal büyüme için gerekli hızda, hücreler tarafından yaygın olarak bulunan maddelerden sentezlenemiyorsa, “esansiyel amino asit”, hayvan hücreleri tarafından sentezleniyorsa “esansiyel olmayan amino asit” olarak kabul edilir (Choi ve Coloff, 2019). Alanin, arjinin, asparajin, aspartat, sistein, glutamik asit, glutamin, glisin, prolin, serin ve tirozin olmak üzere toplam 11 tane NEAA bulunmaktadır (Trumbo ve diğerleri, 2002). NEAA vücudun sentez kapasitesinin ihtiyacı karşılayamadığı durumlarda koşullu olarak esansiyel hale gelebilmektedir (Combs ve DeNicola, 2019; Wu, 2010). Bu bağımlılık, protein sentezi ve artan biyokütle ihtiyacı olan hızla çoğalan hücrelerde ortaya çıkmaktadır (Curthoys ve Watford, 1995; Hosios ve diğerleri, 2016).

NEAA, uzun süredir hayvanlar ve insanlar tarafından maksimum büyüme ve optimal sağlık için gerekli miktarda endojen olarak sentezlenebildiği varsayılmaktadır. Ancak, bu varsayımı destekleyen herhangi bir deneysel veri bulunmamaktadır (Wu ve diğerleri, 2014). Hayvanların, NEAA sentezi için önemli miktarda EAA öncüllerini ve enerjiyi kullanarak belirli metabolik yolları koruması, NEAA’ların memeliler, kuşlar ve balıklar için metabolik gereksinimler ve hayatta kalma açısından vazgeçilmez olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu nedenle, NEAA’nın de novo sentezine yönelik metabolik yollar tüm omurgalılarda evrimsel süreçte gelişmiş ve yüksek derecede korunarak günümüze ulaşmıştır. (Hou ve diğerleri, 2015).

Geçmiş çalışmalarda parvoviral enteritisin genellikle klinik seyri, tedavi protokolleri ve inflamasyon belirteçleri üzerine yoğunlaşıldığı; buna karşın hastalığın metabolik yönü ve aminoasitlerin rolünün büyük ölçüde göz ardı edildiği görülmektedir. NEAA’ların hem bağışıklık sistemi hem de bağırsak bütünlüğü üzerindeki fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, bu aminoasitlerin CPV’li köpeklerdeki düzeylerinin incelenmesi, hastalığın şiddeti ve klinik prognozu ile potansiyel ilişkilerinin ortaya konması açısından önemlidir. Bu bağlamda, bu çalışmada CPV’li köpeklerde esansiyel olmayan aminoasit düzeylerinin belirlenmesi, hospitalizasyon süresi boyunca (0., 3. ve taburcu günü) incelenmesi; bu parametrelerin MGKS, CRP ve hospitalizasyon süresiyle ilişkilerinin belirlenmesi; ayrıca sağ kalan ve ölen olgular arasındaki farklılıkların incelenerek prognostik değerlerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilecek verilerin, söz konusu aminoasitlerin hastalık sürecindeki potansiyel klinik önemini ortaya koyarak veteriner hekimlikte kullanılabilirliğine katkı sunması hedeflenmektedir.

# **2. GENEL BİLGİLER**

## **2.1. Parvoviral Enteritis**

### **2.1.1. Etiyoloji**

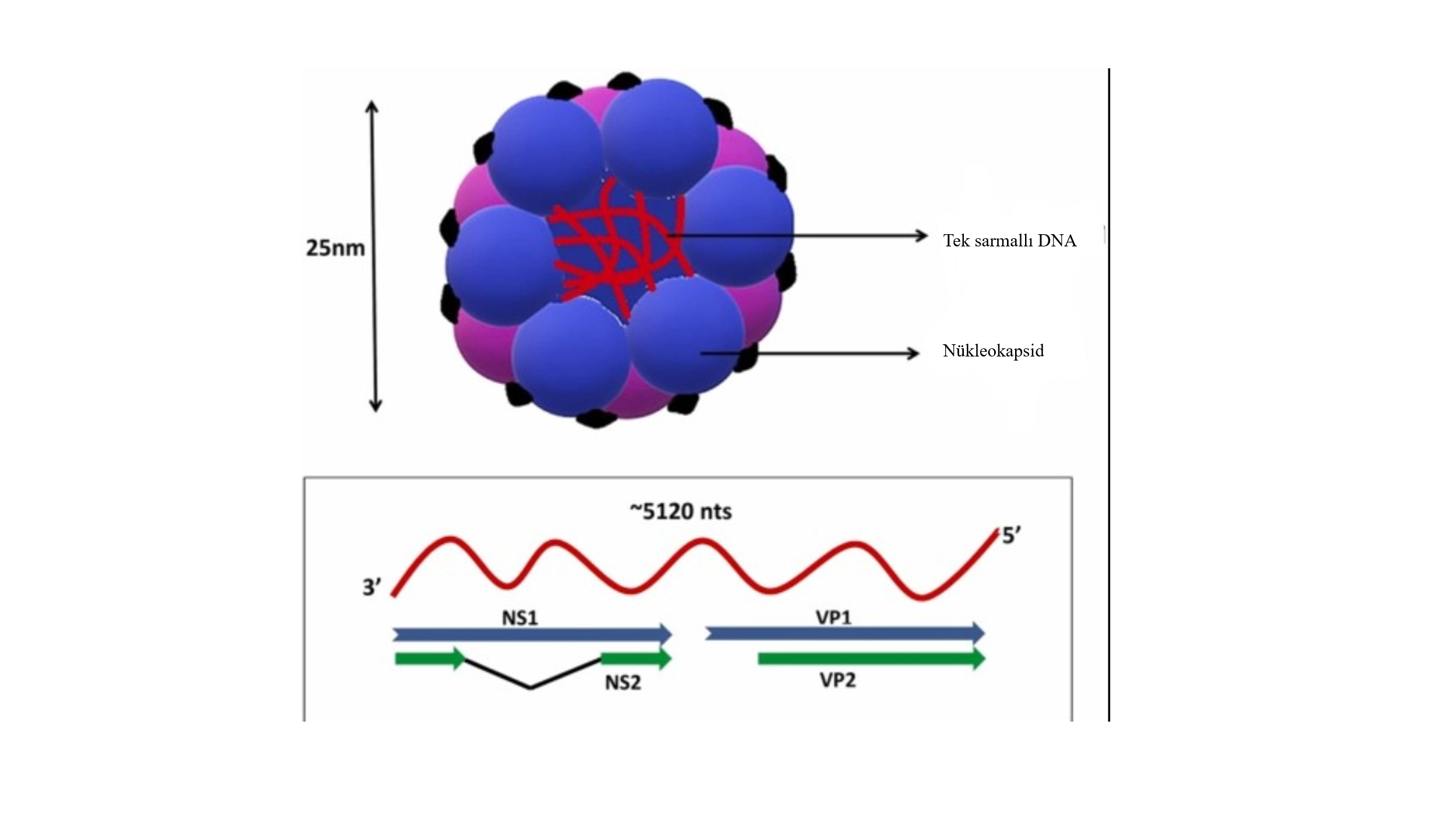
Parvo kelimesi latincede “küçük” anlamına gelmektedir (Nandi ve Kumar, 2010). Canine parvovirus tip-2(CPV-2), Protoparvovirus genusu, Parvoviridae familyası içerisinde yer almaktadır. Parvoviridae familyası, Parvovirinae ve Densovirinae olmak üzere iki alt aile içermektedir. Parvovirinae alt ailesi omurgalıları enfekte ederken, Densovirinae yalnızca omurgasızları enfekte etmektedir (Cotmore ve diğerleri, 2014; Tuteja ve diğerleri, 2022). Parvovirinae, Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus, Bocavirus cinslerini kapsamaktadır. Buna karşın, Densovirinae alt ailesi ise Iteravirus, Brevidensovirus, Densovirus ve Pefudensovirus cinslerini içermektedir (Tuteja ve diğerleri, 2022).

metin, ekran görüntüsü, diyagram, çizgi içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 1.** Parvoviridae'nin taksonomik ilişkisinin şematik gösterimi (Tuteja ve diğerleri, 2022).

CPV-2, tek sarmallı negatif DNA içeren, zarfsız ve yaklaşık 25 nm çapında küresel bir kapside sahip olan bir virüstür (Decaro ve Buonavoglia,2012).  Virüsün kapsidi, genom tarafından kodlanan 3 ana proteinden oluşmaktadır. Bu proteinler yapısal proteinler (VP1,VP2) ve yapısal olmayan proteinler (NS1, NS2) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca bu proteinleri kodlayan iki açık okuma çerçevesine sahiptir (Tuteja ve diğerleri, 2022). Virüsün kapsidi, 60 adet yapısal protein alt biriminden oluşmaktadır (Kang ve diğerleri,2006). VP2 proteini kapsidin %90’ını oluşturmakta ve virüsün antijenitesi, konak özgüllüğü ve doku tropizmini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Ayrıca VP2’nin bölünmesi sonucunda ve konakçı proteazların katılımıyla VP3 oluşmaktadır. VP3’ün herhangi bir işlevsel rolü bulunmamaktadır (Nelson ve diğerleri, 2008). NS1, CPV-2'deki en büyük yapısal olmayan proteindir. Viral replikasyon ve patojenite ile sorumludur (Chen ve diğerleri, 2022). NS1, CPV'nin sitotoksisitesinin önemli bir aracısıdır ve farklı tümör modellerinde bir antitümör immün yanıtı indükleyerek seçici olarak tümör hücresi lizisine neden olabilmektedir (Arora ve diğerleri, 2021). Bu kapsid proteinleri, sekiz sarmallı anti-paralel β-barrel alanlarından oluşan yüksek oranda korunmuş merkezi çekirdeğe sahiptir. Kapsidin yüzeyi, yaklaşık 22 Å'luk üç katlı eksenler etrafında başak benzeri çıkıntılar üreten iplikler arasına yerleştirilmiş dört döngüden oluşmaktadır. 3 ve 4 numaralı döngüler genellikle uzun bir GH döngüsü olarak gruplandırılır. Antijen nötralizasyon bölgesi epitop A olarak da adlandırılır ve bir VP2'nin 1. ve 2. döngüsünden ve üç katlı ilgili molekülün 4. döngüsünden oluşmaktadır (Hurtado ve diğerleri, 1996; Tuteja ve diğerleri 2022).



**Şekil 2.** CPV’nin genetik görünümü (Tuteja ve diğerleri, 2022).

CPV-1, köpeklerin minut virusu olarak bilinmektedir ve CPV-2’den genetik olarak farklıdır (Mochizuki ve diğerleri, 2002). CPV-1 köpeklerde akut enterite neden olmaktadır ve Sığır parvovirüsü (BPV) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar bildirilen CPV-1 varyantı bulunmamaktadır (Schwartz ve diğerleri,2002; Tuteja ve diğerleri, 2022). CPV-2, Feline Panleukopenia Virus (FPV), Mink Enteritis Virus (MEV), Raccoon Parvovirus (RPV) ve Blue Fox Parvovirus (BFPV) ile ortak bir ataya sahip tek bir alt grupta gruplandırılmıştır. CPV-2, FPV ile %98 oranında genetik homoloji göstermektedir; ancak VP2 proteinindeki 6 amino asit farkı, konak özgüllüğünde belirleyici olmaktadır (Nandi ve Kumar, 2010). VP2 proteinin 93’te (Lys'den Asn'a), 103'te (Val'den Ala'ya) ve 323'te (Asp'den Asn'ye) gerçekleşen mutasyonlar, CPV-2’nin canin transferrin reseptörüne (TfR) bağlanmasını ve köpek hücrelerinde çoğalabilmesini sağlamıştır. 80 (Lys'den Arg'a), 564 (Asn'dan Ser'e) ve 568 (Ala'dan Gly'ye) pozisyonundaki VP2 kalıntılarındaki mutasyonlar ise CPV-2'nin [kedi](https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/felid) konakçılarında çoğalma yeteneğinin kaybetmesine neden olmuştur (Truyen ve diğerleri,1994; Tuteja ve diğerleri, 2022).

Virüs ilk olarak 1978 yılında izole edilmiş ve kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. Başlangıçta izole edilen suş CPV-2, kısa sürede evrimsel değişikliklere uğramış; 1979’da CPV-2a, 1984’te CPV-2b ve 2000 yılında CPV-2c varyantları ortaya çıkmıştır (Tuteja ve diğerleri, 2022). CPV-2a, VP2 proteininin 87 (Met'ten Leu'ya), 300 (Ala'dan Gly'ye) ve 305'teki (Asp'den Tyr'ye) amino asit değişiklikleri ile kedilere tekrar bulaşma yeteneği kazanmıştır (Nandi ve Kumar, 2010; Truyen ve diğerleri 1994) . CPV-2b varyantı ise CPV-2a'dan 426. pozisyondaki tek bir amino asit değişimi (Asn → Asp) ile ortaya çıkmıştır (Tuteja ve diğerleri, 2022). Bu mutasyon, virüsün epitop A bölgesinde yer almaktadır ve antijenik özelliklerini etkileyebilmektedir. CPV-2c varyantı da yine 426. pozisyondaki (Asp → Glu) mutasyon ile tanımlanmıştır ve ilk olarak İtalya’da tespit edilmiştir (Tuteje ve diğerleri, 2022).

metin, diyagram, yazı tipi, çizgi içeren bir resim

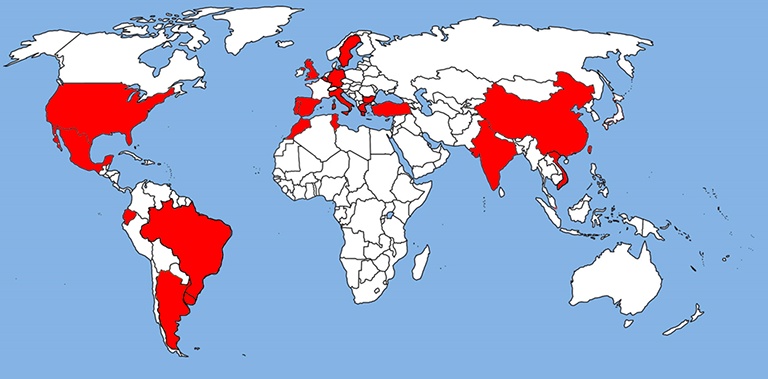
Yapay zeka tarafından oluşturulan içerik yanlış olabilir.

**Şekil 3.** Köpeklerde CPV-2'nin evrimsel süreci (Miranda ve Thompson, 2016).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

CPV-2 ve varyantları, dünya çapında yaygın olarak dağılım gösteren en yaygın köpek patojenlerindendir. Amino asit pozisyonlarındaki değişiklikler, virüsün dünyanın farklı bölgelerinde evrimleşmesine ve uyum sağlamasına neden olmuştur. Başlangıçta, orijinal CPV-2 suşu Japonya, Belçika, Avustralya, ABD’de tanımlanmıştır ve kısa sürede dünyada dağılım göstermeye başlamıştır (De la Torre Duque ve diğerleri, 2018). CPV-2 suşu, yaklaşık iki ila üç yıl içerisinde yerini CPV-2a antijenik varyantına bırakmıştır. CPV-2a'nın hızlı yayılımı, köpek hücrelerindeki transferrin reseptörlerine daha yüksek afinite göstermesi ve bunun sonucunda daha etkin konak adaptasyonu sağlamasıyla ilişkilendirilmiştir (Qi ve diğerleri, 2020). 1984 yılında CPV-2b varyantı, 2000’li yıllarda ise CPV-2c varyantı ortaya çıkmıştır. Bu antijenik varyasyonlar, virüsün farklı coğrafi bölgelerde evrimleşmesine ve fenotipik olarak değişiklik göstermesine yol açmıştır (Tuteja ve diğerleri, 2022). Günümüzde CPV-2 enfeksiyonu, beş kıtada da bildirilen yaygın bir köpek patojeni olarak kabul edilmektedir (Nandi ve Kumar, 2010).

CPV-2c özellikle İtalya, Almanya ve İspanya'da baskın olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca Portekiz, Belçika, Fransa, Yunanistan, Bulgaristan, İsveç, Türkiye ve Birleşik Krallık'ta CPV-2a veya -2b ile yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Son yıllarda CPV-2c Tunus, ABD, Uruguay, Brezilya, Arjantin, Tunus, Meksika ve Fas'ta da yaygınlaşmıştır. CPV-2c varyantı 2004 yılında Vietnam'da ilk kez tanımlandığından beri Asya'da yaygın değildir (Lin ve Chianng, 2016). Hindistan, Çin ve Tayvan’da sadece birkaç CPV-2c suşu rapor edilmiştir. Bugüne kadar Asya ülkelerinde CPV-2a ya da CPV-2b yaygın olarak gözlenmiştir (Mittal ve diğerleri,2014; Zhao ve diğerleri, 2017). Filogenetik analiz, Tayvan'dan alınan son CPV-2c izolatının, yeni Asya CPV-2c varyantları (Phe267Tyr, Tyr324Ile, Gln370Arg ve Asp426Glu) olarak sınıflandırılan Çin CPV-2c suşlarıyla ortak bir evrimsel kökeni paylaştığını göstermiştir (Raj ve diğerleri,2010).



**Şekil 4.** Köpek parvovirüs tip 2c (CPV-2c) varyantlarının dünya genelindeki dağılımı. Kırmızı renk CPV-2c vakası bildiren ülkeleri temsil etmektedir (Lin ve Chiang, 2016).

**Tablo 1.** 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre, 2016 yılına kadar Dünyada CPV-2 suşlarının tespit edildiği bölgeler (Lin ve Chiang, 2016).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ÜLKE | CPV-2a | CPV-2b | CPV-2c |
| **AVRUPA** |  | | |
| İtalya | + | + | + |
| Portekiz | + | + | + |
| İspanya | + | + | + |
| Fransa | + | + | + |
| Birleşik Krallık | + | + | + |
| Belçika | + | - | + |
| Almanya | + | + | + |
| Yunanistan | + | + | + |
| İsviçre | + | + | + |
| Çek Cumhuriyeti | + | + | - |
| Romanya | + | + | - |
| Macaristan | + | + | - |
| Bulgaristan | + | + | + |
| Türkiye | + | + | + |
| **AFRİKA** |  | | |
| Tunus | + | + | + |
| Fas | + | + | + |
| **KUZEY AMERİKA** |  | | |
| ABD | + | + | + |
| **GÜNEY AMERİKA** |  | | |
| Uruguay | + | + | + |
| Arjantin | + | + | + |
| Brezilya | + | + | + |
| Ekvador | + | + | + |
| Meksika | - | - | + |
| **ASYA** |  | | |
| Hindistan | + | + | + |
| Tayvan | + | + | + |
| Kore | + | + | - |
| Japonya | + | + | - |
| Çin | + | + | + |
| Tayland | + | + | - |
| Vietnam | + | + | + |
| **OKYANUSYA** |  | | |
| Avustralya | + | + | - |

### **2.1.3. Predispozan Faktörler**

CPV-2, her yaş, cinsiyet ve ırktan köpeği enfekte edebilmektedir. Yavrular, özellikle sütten kesilme döneminden altı aylık yaşa kadar enfeksiyona daha duyarlı hale gelmektedir. Bu duyarlılık, annelerinden edindikleri sistemik koruma seviyesine bağlıdır. Koruma seviyesi, kolostrumdaki antikor titresi ve her bir yavrunun kolostrum tüketimine bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, bir batındaki yavrular arasında maternal kaynaklı antikor (MDA) seviyelerinde önemli farklılıklar gözlemlenmektedir. Yavrular, yaşamlarının ilk birkaç saatinde annelerinden gelen antikorların büyük bir kısmını alırlar. MDA’nın sistemik titresi yaş ilerledikçe kademeli olarak azalır. MDA'nın serolojik titresi 1:80'in altına düştüğünde artık koruyucu olmamaktadır. Kolostrum ve süt, önemli miktarda CPV-2 antikoru içerdiğinden, CPV-2'nin bağırsaktaki replikasyonuna engel olabilir. Bu etki, enterositleri kaplayarak veya dışkıdaki CPV-2 partiküllerini hapsederek, bağırsak mukozasında replikasyonu önleyerek gerçekleşmektedir ( Mila ve diğerleri, 2014; Oh ve diğerleri, 2006).

Safkan köpek ırkları olan İngiliz Springer, Alman Çoban Köpeği, Amerikan Pitbull Teriyeri, Doberman Pinscher ve Rottweiler, melez köpeklere kıyasla CPV-2 enfeksiyonuna daha duyarlıdır. Bir köpek, CPV-2 enfeksiyonunu geçirdikten birkaç gün sonra bağışıklık geliştirir ve bu bağışıklık hayat boyu devam etmektedir (Tuteja ve diğerleri, 2022).

Aşılanmış köpeklerde CPV-2 enfeksiyon oranı %8.33 olarak bulunurken, aşılanmamış köpeklerde bu oran %60 olarak tespit edilmiştir. CPV-2 enfeksiyonunun yaşa göre dağılımı da incelenmiştir:1-3 aylık köpeklerde %57.4 ,4-6 aylık köpeklerde %28.9,6 aydan büyük köpeklerde %10 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre CPV-2 enfeksiyonu yaygınlığı, dişilerde (%49.4) erkeklere (%33.7) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Hasan ve diğerleri, 2016).

Houston ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir araştırmada, CPV-2 enteritine yakalanma açısından kısırlaştırılmamış ve kısırlaştırılmış köpeklerin duyarlılığı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, 6 aylıktan büyük kısırlaştırılmamış köpeklerin, kısırlaştırılmış köpeklere kıyasla CPV-2 enteritine daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Houston ve diğerleri, 1996).

Avustralya’da CPV-2 enfekte 1451 köpek üzerinde yapılan bir araştırmada, CPV-2 enfeksiyonuyla ilişkili risk faktörleri analiz edilmiştir. Enfeksiyonların %89.5’i, 12 aylıktan küçük aşılanmış köpeklerde kaydedilmiştir. Bu yüksek oranın nedenlerinden biri, maternal antikorların aşı antijeni ile etkileşime girerek bağışıklık yanıtını baskılamasıdır. Ayrıca, 12 aylıktan küçük CPV-2 enfekte köpeklerde hastalığın daha şiddetli seyretmesi ve ölüm oranlarının yüksek olması, humoral ve hücresel bağışıklık sistemlerinin tam olarak gelişmemiş olmasından kaynaklanabilmektedir (Ling ve diğerleri, 2012).

### **2.1.4. Patogenez**

CPV-2 enfeksiyonun en yaygın bulaşma yolu fekal-oral yoldur. Virüs, enfekte köpeklerin dışkısı, kusmuğu veya fomitler aracılığıyla sağlıklı köpeklere geçiş yapmaktadır (Tagorti, 2018). Virüsün dışkı ile atılımı enfeksiyondan sonraki 3. günde başlamakta ve klinik veya subklinik enfeksiyonun ardından 3–4 haftaya kadar sürmektedir (McCaw ve diğerleri, 2006; Mazzaferro, 2020). Enfeksiyonun inkübasyon süresi 3-7 gün arasında değişmektedir. Virüs ilk olarak orofaringeal ve mezenterik lenf düğümlerinde ve timusta çoğalır. Lenf düğümlerinde viral çoğalma sonrası virüs, kan dolaşımına geçerek kemik iliği, lenfoid dokular ve bağırsak epitel hücreleri gibi hızla bölünen hücreleri hedeflemektedir. Kemik iliğinde genç hematopoetik hücrelerin tahrip edilmesi sonucunda gelişen lökopeni, konak bağışıklık sisteminin ciddi şekilde zayıflamasına yol açmaktadır. Enfekte hayvanlar maruziyetten sonraki 1 ila 5 gün içinde viremik hale gelmektedir (Mazzaferro, 2020).

Yavru köpeklerde miyokard hücrelerinin de aktif bölünme evresinde olması, CPV-2’nin bu hücreleri enfekte etmesine ve miyokardit gelişimine neden olmaktadır. Miyokardit, özellikle aşılanmamış annelerden doğan genç köpeklerde yüksek mortalite nedenlerinden biri olmaktadır (Tuteja ve diğerleri, 2022).

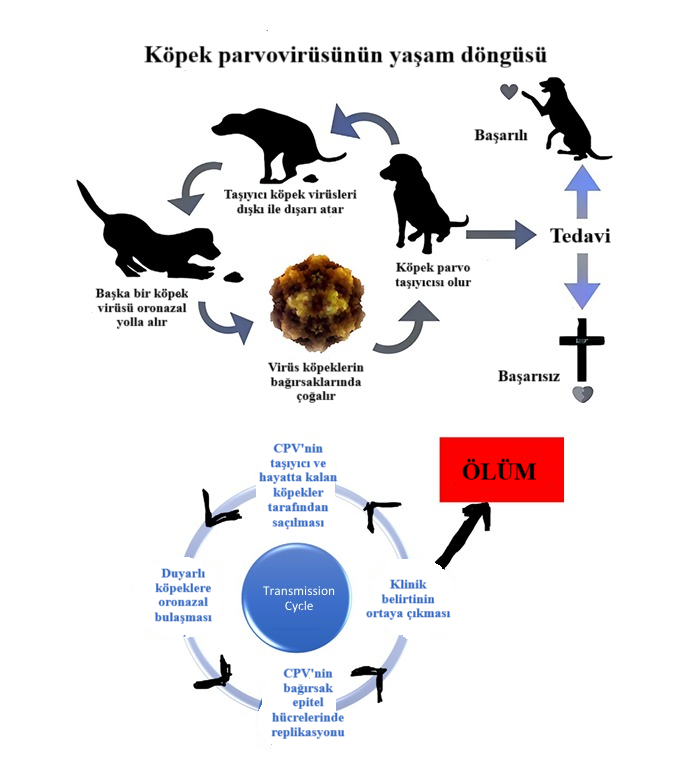
Gastrointestinal sistem, CPV-2 enfeksiyonunun en ağır hasar gördüğü sistemdir. Normal bağırsak mukozasında besin emilimi, villus adı verilen parmak benzeri çıkıntılarla sağlanmaktadır. Villuslar, üzerlerindeki mikrovilliler sayesinde emilim yüzeyinde önemli ölçüde artış şekillenmektedir Villus hücreleri kısa ömürlüdür ve Lieberkühn kriptlerinde bulunan progenitör hücrelerden sürekli yenilenmektedir. CPV-2, özellikle kript hücrelerini hedef alır ve bu bölgedeki hücrelerin bölünmesini engellemektedir. Yeni hücrelerin üretilmemesi sonucunda villuslar kısalır, emilim kapasitesi azalır ve malabsorpsiyon gelişmektedir. Bu durum, mukozal nekroza ve kanlı ishal gibi klinik tablolara yol açmaktadır. Ayrıca, bağırsak bariyerinin zarar görmesi enterik bakterilerin sistemik dolaşıma geçmesine ve sepsis ile endotoksemiye neden olabilmektedir. Bu patolojik süreç sistemik inflamatuar yanıt sendromunu (SIRS) tetiklemektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

organizma içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 5.** A: Villus ile birlikte farklılaşmayı gösteren normal gastrointestinal sistem. B: Villus kollapsı ve intestinal villus nekrozu gösteren CPV-2 ile enfekte gastrointestinal kanal (Tuteja ve diğerleri, 2022).

Virüsün enfekte köpeklerin dışkısında atılması, deneysel ve doğal enfeksiyonlarda sırasıyla 45 ve 54 gün olarak gözlenmiştir. Kanlı ishalli enfekte köpeklerde viral dökülme, ishalli enfekte köpeklerde 54 güne kıyasla 63 güne kadar uzadığı gözlenmiştir (Decaro ve diğerleri, 2005). Klinik durumun şiddeti viral dökülme süresiyle ilişkilidir; daha ağır klinik tabloya sahip köpeklerde viral partiküllerin atılımı daha uzun sürebilmektedir (Lin ve Chiang, 2016).



**Şekil 6.** Köpek parvovirüsünün bulaşma döngüsü (Aliyu, 2024).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

CPV-2 enfeksiyonu ile tanımlanan ilk hastalık tabloları enteritis ve miyokardittir. CPV-2'ye bağlı miyokardit günümüzde nadiren görülse de bu durum intrauterin enfeksiyon sonucu veya aşılanmamış dişilerden doğan sekiz haftalıktan küçük yavrularda gelişebilmektedir (Ford ve diğerleri, 2017). Bu vakalarda genellikle tüm yavru köpekler etkilenir ve klinik belirtilerin başlamasından sonraki 24 saat içinde ölü bulunurlar veya hızla ölüm gerçekleşmektedir. Hastalık nefes darlığı ve ağlama gibi semptomlarla karakterizedir. Histopatolojik olarak, miyokardda miyofibril nekrozu ve lizisi, nadiren inflamatuar yanıtla birlikte veya tek başına görülmektedir. Miyokard hücre çekirdeklerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri de tespit edilebilmektedir (Ford ve diğerleri, 2017; Sykes, 2013).

Hastalığın en sık karşılaşılan formu akut enteritistir. Özellikle altı aylıktan küçük yavrularda gözlenmektedir. Başlangıçta klinik bulguları spesifik olmayıp iştahsızlık, depresyon, letarji ve ateş gibi belirtileri içermektedir. Takiben, karakteristik olarak kusma ve mukoid ya da hemorajik nitelikte ince bağırsak ishali gelişmektedir. İshal kötü bir kokuya sahiptir ve spesifik bir kokudur. Hastalığın ilk aşamasında hafif bir sıcaklık artışı olur, ancak kusma ve ishalin ilerlemesiyle yavaş yavaş normalin altına düşmektedir. Gastrointestinal sistemden olan belirgin sıvı ve protein kayıpları, hızlı şekilde dehidratasyon ve hipovolemik şoka neden olabilmektedir (Mazzaferro, 2020; Prittie, 2004). CPV-2 enteritisinde sık gözlenen belirgin abdominal ağrı, akut gastroenterit ya da intestinal intussusepsiyonundan kaynaklı olabilmektedir (Bonagura ve Twedt, 2008; Mylonakis ve diğerleri, 2016).

CPV-2’nin bağırsak mukozasında oluşturduğu hasar bakteriyel translokasyon ve ardından koliform septisemi riskini artırmaktadır; bu da septik şoka ve nihayetinde ölüme kadar ilerleyebilen sistemik enflamatuar yanıtın gelişmesine yol açabilmektedir. CPV-2 ile enfekte yavruların akciğer ve karaciğerlerinden *Escherichia coli* izole edilmiştir. Ayrıca, bu vakalarda insanlardaki akut solunum sıkıntısı sendromuna benzer pulmoner lezyonlar da tanımlanmıştır (Tuteja ve diğerleri,2022).

Hemorajik ishalin endotoksemi ve sitokin üretiminin bir sonucu olduğu ve doğrudan viral enfeksiyondan kaynaklanmadığı da öne sürülmüştür. Araştırma verileri, endotoksin ve tümör nekroz faktörünün (TNF) enfekte yavru köpeklerin kanında ölçülebilir miktarlarda bulunduğunu ve artan TNF aktivitesi ile mortalite arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Endotoksin ve proinflamatuar sitokinler, sistemik inflamatuar yanıtın güçlü medyatörleri ve koagülasyon kaskadının aktivatörleri olduğu bilinmektedir (Weiss ve Rashid, 1998).

CPV'li yavrularda nörolojik belirtiler miyokardit, hipoglisemi veya intrakraniyal tromboz veya kanamalara sekonder hipoksiden kaynaklanabilir (Sykes, 2013). Besinlerin yetersiz emilimi ve glikojenin kas ve karaciğerde yetersiz depolanması, nöbetlere yol açan hipoglisemik ensefalopati ile sonuçlanır. Hastaneye yatırıldığında, intususepsiyon, sistemik inflamatuar yanıt sendromu ve şiddetli lökopeni olan CPV’li köpeklerde prognoz kötüdür (Singh ve diğerleri, 2022).

Morbidite ve mortalite hayvanların yaşına, zorluğun şiddetine ve intercurrent hastalık sorunlarının varlığına göre değişmektedir. Yavru köpekler, hastalığa 2 gün gibi erken bir sürede aniden şoktan ölebilirler (Nandi ve Kumar, 2010).

### **2.1.6. Tanı**

CPV-2'nin varsayımsal tanısı çoğunlukla klinik belirtilerin varlığı (depresyon, kusma, ishal, iştahsızlık ve ateş) ve aşılama protokolü geçmişi dikkate alınarak yapılmaktadır. Bunların dışında glukoz seviyesi, elektrolit değerlendirmesi, WBC sayısı, kan gazı analizi, serum biyokimyası ve idrar analizi gibi diğer parametreler de yapılmaktadır (Judge ve diğerleri, 2015). Klinik bulgular ve fizik muayeneler hastalığın varsayımsal tanısı olarak kabul edilir fakat her vaka çalışmasında güvenilir değildir. Doğrulayıcı tanı için, immünolojik temelli yöntemler ve moleküler tabanlı yöntemlerden yararlanılmaktadır (Lambe ve diğerleri, 2016).

#### **2.1.6.1. Hematolojik Bulgular**

CPV sırasında lökosit sayısı genellikle önemli ölçüde azalmış olarak karşımıza çıkmaktadır. Geçici lenfopeni en tutarlı bulgulardandır. Hematolojik değişikliklerin, kemik iliği ve timus, lenf düğümleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlardaki çeşitli lökosit tiplerinin hematopoetik progenitör hücrelerinin yıkımına atfedilebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu süreç, iltihaplı gastrointestinal sistemde lökositlere yönelik büyük talep için yetersiz arz ile sonuçlanmaktadır (Castro ve diğerleri, 2013). Yapılan bir çalışma, sitopeni eksikliğinin, özellikle toplam lökosit ve lenfosit sayılarının, kabulden 24 saat sonra sağkalım için %100 pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. İyileşen yavru köpeklerde, kabulden 24 saat sonra lenfosit sayısında tekrar bir artış görülmüştür (Goddard ve Leisewitz, 2008). Çalışmalar ayrıca kemik iliğinde granülositik, eritroid ve megakaryositik hücre serilerinde belirgin bir azalma olduğunu ve bunun ardından iyileşme sırasında granülositik ve eritroid elementlerde hiperplazi olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler spesifik değildir ve endotokseminin etkisini yansıtabilmektedir (Boosinger ve diğerleri, 1982; Potgieter ve diğerleri, 1981). Kan öncü hücre dizilerinde görülen ciddi değişikliklere rağmen, erken pluripotent hücrelerin korunduğu görülmektedir. CPV’de nötropeni başlangıcından hemen sonra plazma granülosit koloni uyarıcı faktör konsantrasyonunda artış gözlenmiş olup, nötropeni düzeldiğinde bu konsantrasyon tespit edilemeyen seviyelere düşmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

CPV de, özellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında anemi sık rastlanan bir bulgu değildir. Virüsün kemik iliğinde üretimi baskıladığı kısa süreye kıyasla dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin yarı ömrü uzun olduğundan, bunun nedeninin eritropoezin baskılanması olması pek olası değildir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Azalmış hematokritin bağırsak kanaması ve rehidrasyon tedavisinin bir kombinasyonunun sonucu olması daha muhtemel gözükmektedir (Mazzaferro, 2020). Bu hastalarda oksidatif stres durumuna işaret eden lipid peroksit seviyelerindeki artış ve antioksidan enzim konsantrasyonlarındaki değişiklik de anemi patogenezinde rol oynayabilmektedir (Panda ve diğerleri, 2009).

Trombositopeni, trombosit üretiminin azalması, virüslerin veya immünolojik bileşenlerin trombositler veya endotel üzerinde doğrudan etki göstermesi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Hemorajik belirtilerin yanı sıra, subklinik trombositopeni vasküler geçirgenliği etkileyebilir ve bu da virüsün ekstravasküler yayılımını güçlendirebilir. CPV’li yavru köpeklerde yaygın damar içi koagülopati olmaksızın hiperkoagülabilite kanıtları belgelenmiştir ve bunun endotel hücreleri üzerinde endotoksin veya sitokin aracılı prokoa gulant etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gastrointestinal sistem yoluyla antitrombin (AT) kaybının yanı sıra endotoksin aracılı pıhtılaşma aktivasyonunun bir sonucu olarak AT tüketimi ve hiperfibrinojeneminin CPV enteritinde görülen hiperkoagülabilite durumana katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010).

CPV enfeksiyonunda tiroid ve adrenal bezlerin tepkisi kritik hastalık ve mortalite ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. CPV enfeksiyonu olan köpeklerde serbest triiyodotironin ve tiroksin serum konsantrasyonlarının giderek azaldığı ve kortizol konsantrasyonunun hastalığın kötüleşmesiyle birlikte giderek arttığı tespit edilmiştir (Eregowda ve diğerleri, 2020; Schoeman ve diğerleri, 2013).

CPV’de biyokimya anormallikleri nonspesifiktir. Anoreksi, kusma ve ishale bağlı şekillenen ciddi hipokalemi depresyon ve halsizliğe katkıda bulunmaktadır. Kusma ve ishale bağlı olarak hiponatremi ve hipokloremi gibi diğer elektrolit anormallikleri de ortaya çıkabilmektedir (Kalli ve diğerleri, 2010). Total magnezyum konsantrasyonunun kritik durumdaki insanlarda prognostik bir gösterge olduğu tespit edilmiş olsa da, total ve iyonize magnezyum konsantrasyonları CPV’de sonuçla ilişkili bulunmamıştır (Eregowda ve diğerleri, 2020; Mann ve diğerleri, 1998). Hipoalbüminemi, total kan kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasına katkıda bulunmaktadır. Serum elektroforez profilleri, göreceli ve mutlak hipoalbüminemi, hipogamaglobülinemi ve hiper-a2-globulinemi varlığını göstermiştir. Hastalığın seyri boyunca plazma proteinlerindeki azalma, çoğunlukla bağırsak kanaması ve ardından rehidrasyon kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (Goddard ve Leisewitz, 2010). A2-globülinlerdeki artış büyük olasılıkla doku hasarı ve enflamasyonla ilişkili lökosit endojen mediatörleri tarafından uyarılan akut faz proteinlerinin (APP) hepatik sentezinden kaynaklanmaktadır. Akut faz protein üretimi, kritik hastalıkta albümin üretimi pahasına gerçekleşir (Desario ve diğerleri, 2005; Mazzaferro ve diğerleri, 2002). CPV'li köpeklerde başvuru sırasında CRP, haptoglobin ve seruloplazminin önemli ölçüde arttığı ve albümin konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmesine rağmen, sadece CRP hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Kocatürk ve diğerleri, 2015). Başka bir çalışmada, başvurudan 12 ve 24 saat sonra daha yüksek serum CRP konsantrasyonlarının daha kısa sağkalım süresi ve daha uzun hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak CRP konsantrasyonunun tek başına sonucu tahmin etmedeki ayırt edici yeteneği sadece orta derecede doğru olduğu görülmüştür (McClure ve diğerleri, 2013).

Yüksek kan üre, kreatinin ve inorganik fosfat dehidrasyon ile ilişkilidir. Alkalin fosfataz ve alanin transaminazda yükselme, şiddetli hipovolemiye bağlı hepatik hipoksi veya bağırsak bariyerinin kaybına bağlı toksik maddelerin emilimi sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Yüksek alkalin fosfataz aktivitesi genç yaşla da ilişkilendirilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Plazma lipoproteinleri endotoksin (LPS) molekülünün biyoaktif kısmını bağlayarak monositleri, makrofajları ve diğer LPS'ye yanıt veren hücreleri uyarmasını engeller ve böylece endotoksine verilen yanıtları kontrol etmek için önemli bir konak mekanizması sağlar. Birçok rapor, kritik durumdaki ve enfekte insan hastalarda düşük plazma kolesterolü ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada CPV’de serum total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinin düştüğü, ancak serum trigliserid seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Hipokolesterolemi CPV’nin ciddiyetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Yılmaz ve Şentürk, 2007).

CPV’de asit-baz durumu üzerine yapılan çalışmalar, kusmanın şiddetine veya ishalin kaynağına bağlı olarak yavru köpeklerde asidoz veya alkaloz geliştiğini göstermiştir (Mylonakis ve diğerleri, 2016). Vakaların büyük çoğunluğunda, muhtemelen bağırsak kanalından aşırı HCO3 kaybının neden olduğu metabolik asidoz gelişimine işaret eden venöz kan pH ve HCO3 azalması görülmektedir (Eregowda ve diğerleri, 2020; Nappert ve diğerleri, 2002).

#### **2.1.6.2. Serolojik ve Virolojik Tanı Yöntemleri**

Hemaglütinasyon testi, virüsün eritrosit yüzey reseptörüne bağlanma kabiliyetine dayanan ve virüsün aglütinasyonuyla sonuçlanan immünolojik bir titrasyon yöntemidir. Test, virüs süspansiyonunun seri olarak seyreltilmesi ve tutarlı miktarda kırmızı kan hücresi ile titre edilmesiyle gerçekleştirilmektedir. CPV için birincil hücre reseptörü transferrin reseptörüdür, RBC'yi hemaglutine etme kabiliyetine de sahiptir. CPV virüsünün sialik asit reseptörü ile etkileşime girip bağlanabildiği ve RBC'yi aglütine edebildiği gösterilmiştir. Bu hemaglütinasyon pH'a bağlıdır ve kapsidin VP2'si tarafından belirlenen pH 8'de gerçekleşmektedir. Hemaglütinasyon deneyi domuz, rhesus maymunu, keçi ve köpek RBC'si kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Hemaglütinasyon için optimum sıcaklığın 4oC olduğu gözlemlenmiştir. Bu deneyler için kullanılan tampon sistemi normal salin solüsyonu, BSA'lı fosfat tampon solüsyonu ve fosfat tampon salin solüsyonudur. Testin hassasiyeti, kırmızı kan hücrelerinin kötü muhafazası ve yönetimi nedeniyle tehlikeye girebilir. Ayrıca, değişen eritrosit sedimantasyon katsayısı da hemaglütinasyon testini de etkileyebilir (Lambe ve diğerleri, 2016; Muthuraj ve diğerleri, 2016). Hemaglütinasyon testinin uygulanması hassas, nispeten basit ve ucuz olmasına rağmen, sürekli bir RBC kaynağı gerektirmesi ve hemaglütinasyon testi inhibisyon testi ile düşük titreli reaksiyonların özgüllüğünü izleme ihtiyacı gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır (Nandi ve Kumar, 2010).

ELISA plastik, nitroselüloz membranlar, lateks veya altın partiküller üzerine sabitlenmiş spesifik MAb'lar ile antijen-antikor reaksiyonlarına dayanmaktadır (Nandi ve Kumar, 2010). Testler hızlıdır, nispeten ucuzdur ve herhangi bir veteriner kliniğinde gerçekleştirilebilir. Dışkıda 1,5 ng virüs kadar az CPV antijeninin tespiti için monoklonal antikorlar kullanan bir ELISA testi rapor edilmiştir. Çift sandviç ELISA, köpek dışkısında CPV antijeninin tespiti için rutin tanı amaçlı kullanım için ELISA'ya göre hızlı, basit, hassas ve uygun bir testtir. ELISA testi, yavru köpeklerde parvovirüs için en yaygın test haline gelmiştir (Kumar ve diğerleri, 2010).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), farklı kaynaklardan gelen çeşitli patojenlerin tespiti ve miktarının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir in-vitro platformdur. PCR tabanlı tahliller, spesifik primer çiftleri kullandıkları için oldukça spesifiktir. PCR tekniği, kültürü yapılamayan patojenleri çoğaltmak için de uygulanabilir. CPV-2 ve varyantlarının çeşitli kaynaklardan tespiti için çeşitli PCR tabanlı testler geliştirilmiştir. CPV-2'nin antijenik tipini belirlemek için, üç primer seti gerektiren bir diferansiyel PCR geliştirilmiş ve PCR, tavlama sıcaklıklarının gradyanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Kaur ve diğerleri, 2013). Fekal madde gibi homojen materyal, polimeraz enziminin aktivitesini inhibe ederek geleneksel PCR'da sıklıkla sorun yaratır. Fekal örneklerden CPV-2'yi tanımlamak için bir touch down PCR tanıtılmıştır ve sonikasyon veya kaynatma gibi bir ön işlem adımı ekleyerek bu komplikasyonun üstesinden gelinmektedir (Tuteja ve diğerleri, 2022). CPV-2'nin 3 varyantını tespit edip ayırt edebilen Amplifikasyon Refrakter Mutasyon Sistemi PCR geliştirilmiştir. Korunmuş hedef bölgeyi tanıyan bir dış primer seti ve farklı uzunluklarda alele özgü amplikonlar vermek için spesifik dış primer ürünü ile birleşen alele özgü iç primerler (CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c) kullanılmaktadır (Chander ve diğerleri, 2016). Floresan lateral akış ile manyetik boncuk saflaştırmasını birleştiren başka bir PCR testi geliştirilmiştir. CPV-2'nin saflaştırılması, manyetik boncuklar ve ardından PCR amplifikasyonu ve lateral akış immüno testi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Manyetik boncuklar, patojen fiksasyonu için fonksiyonel gruplar ve uyumluluk gibi avantajlar sunmaktadır. Ayrıca, bu yöntem jel elektroforezine dayanmamakta ve tespit için 80 dakika gerektirmektedir. Bu tahlilin hassasiyeti 3 × 101 kopya/μL olarak bulunmuştur (Zhuang ve diğerleri, 2019). Multiplex PCR , tek bir reaksiyon tüpünde moleküler tiplendirme yapmak için 2-3 primer seti kullanan moleküler bir yöntemdir. CPV-2 için üç varyant arasında ayrım yapabilen birkaç multiplex PCR geliştirilmiştir. CPV-2a ve CPV-2b arasında ayrım yapmak için 2 set primer kullanılarak bir mPCR geliştirilmiştir (Parthiban ve diğerleri, 2010).

Gerçek zamanlı PCR (RT-PCR), çeşitli patojenlerin tespiti için moleküler platformlardan biridir. RT-PCR tabanlı test, hedef genin bir saat veya daha kısa sürede ve geleneksel PCR'dan önemli ölçüde daha hızlı tespit edilmesi için PCR'ı bir floresan prob ile birleştirir. Test kalitatif ve kantitatif analiz için kullanılabilir ve gerçek zamanlı sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte, oldukça pahalıdır ve testi gerçekleştirmek için profesyonel laboratuvarlar gerekmektedir. RT-PCR'nin avantajı jel elektroforezine dayalı analiz ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır (Gonuguntla ve diğerleri, 2016). CPV-2'nin üç varyantını tespit etmek ve ayırt etmek için RT-PCR ve mini dizileme kullanılarak kombinatoryal bir yaklaşım geliştirilmiştir. Testte SYBR green tabanlı RT-PCR ve ardından varyantları ayırt etmek için mini dizileme kullanılmıştır (Tuteja ve diğerleri, 2022).

Akut hastalık döneminde, parvoviral viryonlar dışkıda negatif boyama yöntemiyle ve elektron mikroskop kullanılarak kolaylıkla gösterilebilmektedir. CPV’nin spesifik olarak tanımlanması, CPV ya da FPV’ye karşı antikorlar kullanılarak uygulanan immün elektron mikroskopi yöntemiyle yapılabilir (Nandi ve Kumar, 2010).

CPV-2 ile enfekte köpeklerde antijen veya antikor tespitine dayalı olarak geliştirilen çeşitli ticari kitler piyasada bulunmaktadır. CPV-2’ye yönelik ticari olarak mevcut kitlerin çoğu, antijen-antikor reaksiyonuna dayanmakta olup, ELISA, dot ELISA ve immünokromatografik strip test gibi yöntemleri içermektedir (Tuteja ve diğerleri, 2022)

CPV’nin replikasyonunu destekleyen birçok primer hücre kültürü ve hücre hattı mevcuttur ve CPV’ye bağlı miyokardit ve enteritis olgularından virus bu hücre hatlarında izole edilebilmektedir. Hücre kültürüne uyarlanan virus, CPV izolatlarının biyokimyasal ve moleküler karakterizasyonuna olanak sağlamaktadır (Hematian ve diğerleri, 2016).

#### **2.1.6.3. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri**

CPV enteritisi ile spesifik radyografik bulgular tanımlanmamış olup, klasik gastroenterit vakalarında olduğu gibi sıvı ve gaz ile dolu bağırsak ansları görülebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, CPV-2 enteritisli köpek yavrularının ultrasonografik görünümleri, sağlıklı yavrularla karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Herhangi bir ultrasonografik değişiklik CPV-2 enteritisine özgü olmamakla birlikte, değişikliklerin kombinasyonu hastalığı kuvvetle düşündürecek nitelikte bulunmuştur (Mylonakis ve diğerleri, 2016).

CPV enteritisini düşündüren başlıca ultrasonografik bulgular arasında; sıvı ile dolu, atonik ince ve kalın bağırsak ansları, duodenum ve jejunum mukozasında incelme, bağırsak duvar katmanlarının silikleşmesi, lümen-mukoza yüzeylerinin düzensizliği, hiperekoik mukozal beneklenmeler ve duodenum/jejunum kıvrımları (corrugation) yer almaktadır. Bu ultrasonografik değişikliklerin, histopatolojik olarak villus dökülmesi, mukoza erozyonu ve ülserasyonu ile kript nekrozu bulguları ile korele olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada CPV enfeksiyonunun, ultrasonografik olarak tespit edilebilecek lenfadenopati ile ilişkili olmadığı, ancak sonografik değişikliklerin şiddetinin hastaların klinik durumu ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ultrasonografi, antiemetik ilaçların uygulanmasına rağmen inatçı rahatsızlık veya şiddetli kusma olan hayvanlarda gastrointestinal yabancı cisim, tıkanıklık veya intususepsiyon gibi diğer kusma ve ishal nedenlerini ekarte etmek için yararlıdır (Mylonakis ve diğerleri, 2016).

### **2.1.4. Tedavi**

CPV tedavisi büyük ölçüde destekleyici ve semptomatiktir. Tedavinin temel bileşenleri arasında 1) sıvı tedavisi, 2) antibiyotik tedavisi, 3) antiemetik tedavi ve 4) nütrisyonel destek yer almaktadır. Antiviral tedaviler ve ağrı yönetimi dahil olmak üzere, bunlarla sınırlı olmamak üzere bir dizi başka tedavi önlemi geçmişte değerlendirilmiştir (Mylonakis ve diğerleri, 2016).

#### **2.1.4.1. Sıvı Tedavisi**

CPV’de sıvı tedavisi, onkotik desteğin sağlanması ve asit-baz ile elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır. Dehidratasyonun bulunduğu hayvanlarda subkutan sıvı absorbsiyonu bozulduğu için intravenöz girişim sıvı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Periferik ven kateterizasyonu tercih edildiğinde, bakteriyel kolonizasyon riskini azaltmak amacıyla kateterin 72 saat içinde değiştirilmesi önerilmektedir (Lobetti ve diğerleri, 2002; Tuteja ve diğerleri, 2022). Hasta prosedürü tolere edebiliyorsa, aseptik koşullarda multilümen bir kateter kullanılarak juguler ven kateterizasyonu yapılması, periferik ven yoluna göre daha avantajlı olabilir. Bunun nedenleri: 1) sıvı tedavisinin optimizasyonuna santral venöz basınç ölçümü ile katkı sağlanabilmesi, 2) farklı ilaç ve sıvı türlerinin eş zamanlı uygulanabilmesi, 3) seri kan örneklerinin alınmasının kolaylaşması, 4) kateterin hastanede yatış süresince yerinde kalabilmesi ve 5) kusma veya diyareye bağlı kontaminasyonun periferik vene göre daha kolay önlenebilmesidir (Taylor ve Palagiri,2007). Ancak CPV'nin hiperkoagülabilite ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar doğrultusunda, juguler kateterizasyon tromboz riskini artırabilir (Mylonakis ve diğerleri, 2016; Otto ve diğerleri, 2000). İntravenöz kateterizasyon mümkün değilse, intraosseöz kateterizasyon venöz giriş sağlanana kadar oldukça etkili bir alternatiftir (Giunti ve Otto, 2008).

Şiddetli hipovolemi ile başvuran yavru köpeklerde dolaşımdaki hacmin 1–2 saat içinde yeniden sağlanması gerekmektedir. Genellikle, intravasküler volümün yeniden kazanımı ve rehidrasyon için tercih edilen ilk sıvı, dengeli izotonik bir kristaloid çözeltisidir. Uygulama hızı, kapiller dolum süresi, mukozal renk, nabız karakteri, ortalama arteriyel basınç ve laktat konsantrasyonları gibi perfüzyon parametrelerindeki iyileşmeye göre ayarlanmalıdır (Anastasio ve diğerleri, 2014). Tipik olarak, köpekler için önerilen şok dozu (80–90 mL/kg), 15 dakikalık sürelerle 15–20 mL/kg’lık ardışık boluslara bölünerek uygulanır ve perfüzyon durumunda iyileşme sağlanana kadar devam edilmektedir (Judge, 2015). Eğer hesaplanan şok hacminin %50’si uygulandıktan sonra yeterli yanıt alınamazsa, tedaviye kolloid sıvıların eklenmesi düşünülmelidir (Tuteja ve diğerleri, 2022). Hipovolemik şok belirtileri olmayan köpeklerde ise rehidrasyon genellikle 12–24 saatlik sürede tamamlanabilir. Günlük sıvı ihtiyacı, hayvanın yaşamsal sıvı gereksinimini (40–60 mL/kg), mevcut sıvı açığını (vücut ağırlığı [kg] × % dehidratasyon = düzeltilecek hacim [L]) ve devam eden sıvı kayıplarını içermelidir (Anastasio ve diğerleri, 2014; Tuteja ve diğerleri, 2022).

CPV büyük protein kayıplarıyla ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle, periferik ödem (subkutan, konjonktival, plevral veya abdominal efüzyonlar), hipoalbüminemi (<2 g/dL) veya hipoproteinemi (<4 g/dL) ortaya çıktığında kolloidal destek sağlanmalıdır (Davis ve diğerleri, 2013; Tuteja ve diğerleri, 2022). Sentetik kolloidler (örn. %6 hetastarch), daha iyi onkotik destek sağladıkları ve doğal kolloidlere kıyasla daha uygun fiyatlı oldukları için klinik ortamda daha uygun maliyetli seçenekler olarak görünmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2016). Sentetik kolloidlerin von Willebrand faktörü, faktör VIII, trombosit fonksiyonu ve fibrin polimerizasyonunu olumsuz etkileyebileceği bildirilse de, 20 mL/kg'ı aşmayan günlük idame oranı alan hayvanlarda klinik olarak ilgili kanama eğilimi belgelenmemiştir (Tuteja ve diğerleri, 2022). Taze plazma, koagülasyon faktörleri ve antiviral antikorlar dahil olmak üzere iddia edilen ek faydaları nedeniyle geçmişte önerilmiştir (Mylonakis ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte, plazmanın bulunabilirliği sınırlıdır, çok pahalı olabilir ve nispeten düşük onkotik basınca sahiptir ve serum albümin konsantrasyonlarında hafif bir artış (0,5 g/dL) elde etmek için büyük hacimler (22,5 mL/kg) gereklidir. İnsan veya köpek albümin solüsyonları, onkotik destek için taze plazmaya alternatif olarak kullanılabilir; ancak CPV'deki etkinlikleri henüz değerlendirilmemiştir. CPV sırasında ciddi anemi gelişirse tam kan (20 mL/kg, 4 saat içinde) veya paketlenmiş kırmızı kan hücreleri tercih edilen seçeneklerdendir (Tuteja ve diğerleri, 2022).

Hipokalemi CPV'de sık görülen bir sorundur ve halsizlik, ileus ve kardiyak tehlikeye neden olabilmektedir. Tipik olarak, normokalemiyi sürdürmek veya hipokalemiyi düzeltmek için idame sıvılarına ≥20 mEq/L potasyum klorür eklenmektedir. Potasyum uygulama hızı 0,5 mEq/kg/saati geçmemelidir ve daha iyi izleme için serum seviyesinin günlük olarak ölçülmesi gerekmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2016).

Hipoglisemi, özellikle toy ırklarda CPV'nin ciddi bir komplikasyonu olabilmektedir. Bu nedenle, günde en az bir veya iki kez glikoz ölçümü yapılmalıdır ve serum glikoz konsantrasyonunda düşüş belgelenirse idame sıvılarına %2,5-%5 dekstroz eklenmesi gerekebilir (Tuteja ve diğerleri, 2022).

#### **2.1.4.2. Antibiyotik Tedavisi**

Bakterilerin bağırsak kompartmanından sistemik dolaşıma translokasyonu, villöz kollaps ve mukozal bariyerin bozulması nedeniyle CPV'de çok yaygındır. Eş zamanlı belirgin nötropeni ile translokasyon, yüksek septisemi ve endotoksemi riskine yol açmaktadır. Ayrıca, sıvı kaybı ve sepsisten kaynaklanan hipotansiyon, CPV'li köpekleri akut böbrek hasarı geliştirme açısından yüksek risk altında bırakmaktadır. Bu nedenle, CPV'li köpeklerde geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerin parenteral olarak uygulanması gerekmektedir. Ampisilin ve sefoksitin tek ajan tedavisi olarak veya enrofloksasin ile kombinasyon halinde gram pozitif ve negatif bakterilere karşı tercih edilen antimikrobiyallerdir (Gerlach ve diğerleri, 2020). İyi hidrate edilmiş hayvanlarda aminoglikozidler de düşünülebilir, aksi takdirde nefrotoksisite riski nedeniyle kaçınılmalıdır. CPV'li yavru köpekler genellikle gastrointestinal parazitizm gibi komorbiditelere sahiptir. Bu nedenle, yavru köpek oral tedavileri tolere edebildiğinde antiparazit tedavisine başlanmalıdır (Mazzaferro, 2020).

**Tablo 2.** CPV tedavisinde kullanılan bazı antibiyotikler (Gerlach ve diğerleri, 2020).

|  |  |
| --- | --- |
| **Antibiyotik** | **Doz(mg/kg) /Uygulama Şekli/ Uygulama Sıklığı** |
| Ampisilin | 20-40/IV/8 saat |
| Ampisilin-sulbaktam | 30-50/IV/6-8 saat |
| Cefovecin | 8/SC/bir kez |
| Sefoksitin | 20-30/IV/8 saat |
| Metronidazol | 10/IV/8 saat |
| Enrofloksasin | 10/IV/24 saat |

#### **2.1.4.3. Antiemetik Tedavi**

Sıvı ve elektrolit dengesizliğinin yanı sıra, kusma da CPV'de görülen bir diğer klinik belirtidir. Bu nedenle, CPV'de antiemetik tedavi gereklidir, aksi takdirde inatçı kusma hastanede kalış süresini uzatabilir ve hastanın durumunu daha da kötüleştirebilmektedir. CPV'de çok sayıda antiemetiğin klinik etkinliği farklı derecelerde sonuçlarla araştırılmıştır. Daha önceki çalışmalar, bir dopaminerjik antagonist olan metoklopramidin, köpeklerde bolus veya sabit hızlı infüzyon olarak uygulandığında üst bağırsak kanalında prokinetik etki göstererek ve kemoreseptör tetik bölgesini bloke ederek kusma olayını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Serotonin reseptör antagonistleri olan ondasetron veya dolasetron da kusma olaylarının sayısını azaltmada etkili bulunmuştur (Gerlach ve diğerleri, 2020). Son zamanlarda, nörokinin1 reseptörlerinin bir antagonisti olan maropitantın, merkezi veya periferik emetik yolların uyarılması yoluyla önemli bir antiemetik etkisi köpeklerde bildirilmiştir, ancak maropitantın CPV'deki etkinliği henüz tam olarak araştırılmamıştır (Singh ve diğerleri, 2022). Maropitantın günde bir kez, tek başına veya metoklopramid ile uygulanması, CPV'de kusmayı azaltmada etkili olmaktadır (Mylonakis ve diğerleri, 2016).

#### **2.1.4.4. Antiviral Tedavi**

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, köpeklerde CPV'nin önlenmesinde de profilaksi mihenk taşıdır. İlaç firmaları tarafından yeterli sayıda cansız ve canlı CPV aşısı pazarlanmasına rağmen, aşılar bazen zayıf yanıt veren ırklar, saha ve aşı virüslerinin genetik yapısındaki farklılıklar, maternal antikorların varlığı ve yardımcı faktörler nedeniyle tamamen koruyamamaktadır (Decaro ve diğerleri, 2020). Bu nedenle, bazı uygun antiviral ilaçların geliştirilmesi, CPV'nin akut hastalık aşamasında etkili bir şekilde yönetilmesi için son derece önemlidir. Şimdiye kadar, sadece birkaç antiviral ilaç CPV'ye karşı klinik etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Daha önceki bir plasebo kontrol çalışmasında, bir nöraminidaz inhibitörü olan Oseltamivir'in CPV'deki terapötik etkinliği değerlendirilmiş ve Oseltamivir'in CPV hastalığı olan köpeklerde vücut ağırlığı ve hemogramdaki bazı iyileşmeler dışında mortalitenin azaltılması veya hastanede kalış süresi açısından herhangi bir ek fayda sağlamadığı kaydedilmiştir (Savigny ve Macintire, 2010). Doğal enfekte köpekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, plasebo grubuna kıyasla rekombinant kedi interferon-ω'nın (rFeIFN-ω) umut verici bir anti-CPV aktivitesi kaydedilmiştir. Ardışık üç gün boyunca günde 2,5 mU/kg dozunda intravenöz rFeIFN-ω uygulaması klinik semptomları ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur (Li ve diğerleri, 2017). İlaç şu anda Avrupa ve Avustralya'da kullanım için mevcut olsa da, yüksek fiyat ve sık sık bulunamaması önemli sınırlamalardır. Son zamanlarda, herpes simpleks virüs enfeksiyonunu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan guanin analoğu olan başka bir antivital ilaç olan Asiklovir'in hastalık koşullarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Albaz ve diğerleri, 2015). Ayrıca, A72 hücre hattı üzerinde yapılan bir in-vitro çalışma, asiklovirin bir fosforimidat analoğu olan 9-(2- hidroksietometil) guanin fosforomonomorfolidatın (ACV PMMPD), düşük mikromolar aralıkta (50 μM) %50 inhibitör konsantrasyonlar (IC50'ler) sergileyerek CPV-2 replikasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Oak ve diğerleri, 2019). Son zamanlarda, Nitazoxanide, Closantel Sodium ve Closantel gibi bazı anti-parazitik ilaçların geniş spektrumlu anti-CPV aktivitesi de F81 hücreleri kullanılarak gösterilmiştir (Zhou ve diğerleri, 2019).

#### **2.1.4.5. Beslenme Desteği ve Ağrı Yönetimi**

Enteral beslenme, enterosit atrofisini önlemeye yardımcı olmak ve iyileşme için gerekli besinleri sağlamak için gereklidir. CPV olan yavru köpeklerde enteral beslenmenin erken sağlanmasının hasta morbiditesini ve hastanede kalış süresini azalttığı bulunmuştur (Mohr ve diğerleri, 2003). Dinlenme enerji harcamasının (REE) hesaplanması için çeşitli formüller mevcuttur. Bireysel bir hastanın enerji ihtiyacının hesaplanması için basit, doğrusal bir formül REE = Kcal/d = (30 × BWkg) + 70'dir; burada BW kg, kilogram cinsinden vücut ağırlığıdır. Bireysel hastaların REE'leri hastanede yatış süresince günden güne değişebileceğinden, keyfi hastalık, yaralanma ve enfeksiyon faktörlerinin çarpımı doğru değildir ve genellikle önerilmemektedir. CPV'li hastalara nazogastrik tüp yerleştirilmesi, enteral beslenme sağlamanın yanı sıra karın rahatsızlığını ve kusma veya regürjitasyonu önlemek için gastrik aspirasyona izin veren bir araç olabilmektedir (Mazzaferro, 2020; O'Toole ve diğerleri, 2004). Yapılan bir çalışmada tedavi protokolleri gastrik emme içeren hastalarda asit-baz durumunda çok az değişiklik olduğu veya hiç değişiklik olmadığı belgelenmiştir (Chih ve diğerleri, 2018). Sıvı enteral diyetler hastanın REE'sinin %25'i oranında başlatılabilir ve klinisyenin tercihine ve hastane kaynaklarına bağlı olarak aralıklı boluslar halinde veya sabit hızlı infüzyonlar şeklinde uygulanabilir (Mazzaferro ve diğerleri, 2020). Diğer çalışmalar, bir (Hydrolyte Advanced Nutritional Support, Hormel Health Labs, Austin, MN.) veya ticari olarak temin edilebilen enteral beslenme ürününün (Viyo Recuperation, Viyo International, Antwerp, Belçika.) kullanımının lezzetli olduğunu ve iyileşme dönemleri boyunca bazı yavru köpekler tarafından gönüllü olarak tüketilebileceğini ve bunun kalori alımını artırmada ve iştahın geri dönüşünü etkilemede faydalı olabileceğini belgelemiştir (Tenne ve diğerleri, 2016).

CPV enfeksiyonu olan birçok hastada kusma, ileus ve olası invajinasyonun neden olduğu karın rahatsızlığı görülmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2016). Opioid analjezikler ileus ve kusmayı teşvik edebilir. Buprenorfin (8 saatte bir 0,01-0,02 mg/kg IV) gibi kısmi agonistler veya butorfanol (0,1-0,2 mg/kg/saat) gibi bir agonist-antagonist, metadon (6 saatte bir 0,1-0. 6 saatte bir 2 mg/kg IV), morfin (8 saatte bir 0,1-0,2 mg/kg IV, intramüsküler veya subkutan), hidromorfon (8 saatte bir 0,1 mg/kg IV veya IM) veya fentanil (1-5 μg/kg/saat IV sürekli hızda infüzyon gibi saf mu-agonistlere tercih edilebilmektedir. Lidokain (15-30 μg/kg/dk IV CRI) gastrointestinal motiliteyi destekleyebilir ve ayrıca bir dereceye kadar analjezi sağlayabilmektedir. Bir nörokinin-1 reseptör antagonisti olan maropitant, merkezi etkili bir antiemetik olarak etkilerine ek olarak, CPV enteriti olan yavru köpeklerde viseral analjezi sağlama işlevi görmektedir (Marquez ve diğerleri, 2015). Aşırı vazokonstriksiyonu teşvik edebilen ve gastrointestinal perfüzyonu sınırlayabilen alfa-2 agonistleri ve gastrointestinal ve renal perfüzyonu bozabilen nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların her ikisi de CPV’de kontrendikedir (Mazzaferro, 2020).

#### **2.1.4.6. Pasif İmmunoterapi**

Hayvanlarda enterik viral enfeksiyonlara karşı spesifik antikorlarla pasif immünizasyon önemli ölçüde koruma sağlamakta, ishali ve virüs dökülmesini azaltmakta ve hayatta kalma oranlarını artırmaktadır (Naveenkumar ve diğerleri, 2023). Bu nedenle, viral enfeksiyonlarda immünoterapötikler, daha düşük yan etkilerin yanı sıra antiviral ilaçlarda olduğu gibi herhangi bir direnç şansı olmaması nedeniyle umut verici bir tedavi olarak görülmektedir. CPV'ye özgü IgY'nin oral veya intravenöz yolla uygulanması yoluyla pasif immünizasyon, virüsle karşı karşıya kalan köpeklerde koruyucu etki göstermektedir (Mila ve diğerleri, 2017; Naveenkumar ve diğerleri, 2023). Deneysel olarak üretilen CPV'de anti-CPV-2 IgY tedavisi ile klinik skorların, semptomlarda iyileşme ve mortalitenin azaldığı ve vücut ağırlığı artışının iyileştiği bildirilmiştir (Naveenkumar ve diğerleri, 2024). Yapılan bir çalışmada, virüs kapsid proteinine karşı üretilen tavuk IgY- tek zincir fragman değişkenlerinin CPV'ye karşı umut verici bir terapötik hedef olabileceği bildirilmiştir (Ge ve diğerleri, 2021).

Bu terapötiklerin yanı sıra, plazma tedavisi de bir başka seçenektir. CPV-hiperimmün plazma uygulamasının deneysel koşullar altında köpeklerde klinik belirtileri azalttığı ve hayatta kalma oranını artırdığı bildirilmiş olsa da, doğal vakalarda bulgular yetersiz kalmaktadır (Acciacca ve diğerleri, 2020).

#### **2.1.4.7. İmmunomodülatörler**

CPVE'nin temel fizyopatolojik değişiklikleri bağırsak kriptlerinin yıkımı, nötropeni, ikincil bakteriyel translokasyon, timus atrofisine bağlı immünosupresyon, sepsis ve yavru köpeklerde sistemik inflamatuar yanıt sendromudur (Singh ve diğerleri, 2022). İmmünomodülatörler destekleyici tedavinin terapötik etkinliğini artırmak için bir seçenek olarak düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, CPV'li yavru köpeklerde destekleyici tedaviyle birlikte insan diyalize edilebilir lökosit ekstraktının deri altından uygulanmasının lökogramı önemli ölçüde artırdığını ve tek başına destekleyici tedaviye kıyasla klinik skoru, hastanede yatış süresini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (Muñoz ve diğerleri, 2021).

#### **2.1.4.8. Sitokin Bazlı Terapötikler**

##### **2.1.4.8.1. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör**

Lökopeni, CPV'li köpeklerde mortalitenin en önemli prognostik göstergelerinden biridir. Bu nedenle, kemik iliğinin uyarılması ve periferik dolaşımdaki lökogramın iyileştirilmesi, CPV ile ilişkili mortaliteyi azaltmak için stratejik yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir (Singh ve diğerleri, 2022). Endojen köpek G-CSF konsantrasyonlarının, insan G-CSF ve cG-CSF'nin eksojen olarak uygulanmasıyla kemik iliğini uyardığı ve CPV enfeksiyonu olan yavru köpeklerde nötrofil sayılarının iyileşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hG-CSF ve cG-CSF kullanımı sağkalımı mutlaka iyileştirmeyebilir (Armenise ve diğerleri, 2019).

##### **2.4.1.8.2. İnterferonlar ve Biyolojik Tepki Değiştiriciler**

Tip I IFN olan interferon-ω, antiviral, anti-proliferasyon ve antitümör aktiviteleriyle bilinmektedir. CPV ile enfekte köpekler üzerinde rIFN-ω'nın kayda değer bir terapötik etkisi bildirilmiştir (Martin ve diğerleri, 2002). Ayrıca, CPV'de diğer tip I (IFN-α, IFN-β, IFN-ε ve IFN-κ) ve III (IFN-λ) IFN'lerin umut verici terapötik potansiyeli de bildirilmiştir (Klotz ve diğerleri, 2017). Son zamanlarda, düşük moleküler ağırlıklı (<5000 dalton) biyolojik yanıt değiştiriciler olan serum kaynaklı transfer faktörlerinin anti-CPV aktivitesi belgelenmiştir. Konağın sitokin yanıtını değiştirerek CPV'de terapötik fayda sağlamaktadır (Willeford ve diğerleri, 2017).

#### **2.4.1.9. Probiyotikler**

Öncelikle fermente gıdalardaki canlı mikroorganizmalardan oluşan probiyotikler, bağırsak mukozasına yapışma ve kolonizasyon yoluyla bağırsağı akut ishalden korumaktadır (Huang ve diğerleri, 2020). Probiyotiklerin terapötik etkinliği CPV ile ilişkili hastalıkları olan köpeklerde doğrulanmıştır (Schmitz, 2021). Yapılan bir çalışmada, CPV'li genç köpeklere ek tedavi olarak probiyotik preparatların oral yoldan uygulanması, tek başına destekleyici tedaviye kıyasla klinik belirtilerin daha hızlı çözüldüğünü, lökogramın iyileştiğini ve mortalitenin azaldığını göstermiştir (Arslan ve diğerleri, 2012); ancak başka bir çalışmada hastanede kalış süresi veya mortalite açısından herhangi bir fayda kaydedilmemiştir (Camargo ve diğerleri, 2006).

#### **2.4.1.10. Bitkiler**

Antiviral ilaç adayları olarak otlar, bitkiler ve bunların ekstraktları/metabolitleri dahil olmak üzere doğal ürünlere olan ilgi, özellikle küresel olarak antimikrobiyal direncin artması ve birçok antimikrobiyal maddenin potansiyel yan etkileri nedeniyle son birkaç on yılda artmıştır (Ti ve diğerleri, 2021). Bal arısı kovanlarından hazırlanan geleneksel bir Çin ilacı olan propolisin anti-parvoviral aktivitesi belgelenmiştir. PK-15 hücreleri üzerinde yapılan in vitro çalışma, propolisin önemli bir bileşeni olan ferulik asidin proapoptotik faktörleri (Bid, Bcl-2 ve Mcl-1) bloke ederek ve Bid ile ilişkili sinyal yolunun aktivasyonunu engelleyerek mitokondri aracılı yanıtı inhibe ederek domuz parvovirüsünün replikasyonunu azalttığını göstermiştir. Ferulik asit, CPV'ye karşı potansiyel antiviral olarak hizmet edebilir ( Ma ve diğerleri, 2020).

#### **2.4.1.11. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu**

Köpeklerde CPV ve diğer gastrointestinal hastalıklar dahil olmak üzere enterik viral hastalıklarda bağırsak mikrobiyomunda değişiklik olduğu bildirilmiştir (Park ve diğerleri, 2019). Bağırsak mikrobiyotasının bozulması, enterosit beslenmesinde, bağışıklık düzenlemesinde, koruyucu bariyer işlevinde ve gastrointestinal hareketlilikte bozulmaya yol açmaktadır. Bu nedenle, mikrobiyotanın restorasyonu veya yeniden oluşturulması terapötik olarak iyi bir ilgiye sahip olabilir. Yapılan randomize bir klinik çalışma, sağlıklı donörden elde edilen dışkı mikrobiyotasının (10 mL steril %0,9 salin içinde seyreltilmiş 10 g dışkı) başvurudan 6-12 saat sonra rektal olarak uygulanmasının, ishalin daha hızlı çözülmesine neden olduğunu, hastanede kalış süresini kısalttığını ve tek başına standart tedaviye kıyasla CPV'li genç köpeklerde mortaliteyi azalttığını göstermiştir (Pereira ve diğerleri, 2018).

### **2.1.5. Prognoz**

Prognoz genellikle tedavinin başlatıldığı andaki klinik bulguların ciddiyetine bağlıdır. Düşük protein C seviyesi, artmış kortizol seviyesi, düşük tiroksin seviyesi, 1000/μL'den az lenfosit sayısı ve hipoalbüminemi ile hipovolemi ve zayıf perfüzyon ve ateşi gösteren klinik bulgular artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Mazzaferro, 2020). Başvuru sırasındaki lenfopeni ve hipoalbüminemi, hastanede yatış süresinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir (Kalli ve diğerleri, 2010). Genel olarak, sağkalım prognozu çalışmaya, tedavi türüne ve hastanın tedaviye verdiği yanıta bağlı olarak %60 ila %90 arasında değişmektedir (Miranda ve diğerleri, 2015). Köpek koronavirüsü ve gastrointestinal parazitizm gibi komorbiditeler de hasta morbiditesini ve mortalitesini artırmaktadır. Müşterinin mali kısıtlamaları hastaneye yatmayı ve agresif bakımı engellediğinde, son zamanlardaki ayakta tedavi stratejileri sonuçları iyileştirmiştir. Tedavi olmaksızın prognoz çok kötüdür ve hastaların %90'ından fazlasında ölüm meydana gelmektedir (Mazzaferro, 2020).

### **2.1.6. Koruma**

CPV enfeksiyonunu ve hastalığını önlemenin en etkili yöntemi, koruyucu antikorların geliştirilmesiyle birlikte dikkatli ve stratejik aşılamadır. Her yaştan ve ırktan köpek parvovirüs ile enfekte olabilir, ancak 6 ila 16 haftalık yavru köpekler en duyarlı olanlar gibi görünmektedir (Mylonakis ve diğerleri, 2016). Aşılanmış dişi köpeklerden doğan ve kolostrum emmelerine izin verilen genç yavru köpekler maternal kaynaklı pasif bağışıklığa sahiptir (Mila ve diğerleri, 2014). Maternal kaynaklı antikor seviyeleri 8 ila 12 haftalıkken azalmaya başladığından, yenidoğanlar daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (Lamm ve Rezabek, 2008). Maternal antikor dozu düşükse maternal kaynaklı antikorlarda daha erken düşüşler meydana gelebilir. Bu nedenle aşılama stratejileri, maternal antikorun azaldığı zaman diliminde bir dizi aşı uygulayarak doğuştan gelen bağışıklığı uyarmaya yöneliktir. Genç hayvanlarda, maternal kaynaklı antikorlar aşı kaynaklı koruyucu antikorlarla etkileşime girebilir (Mazzaferro, 2020). Bu nedenle, yavru köpeklerde enfeksiyonu önlemeye yardımcı olacak bir protokol düşünülürken aşıların zamanlaması önemlidir. Mevcut aşılama kılavuzları, 6 haftalıktan başlayarak 16 haftalık olana kadar her 3-4 haftada bir tekrarlanan yüksek titreli, düşük pasajlı, modifiye canlı aşı kullanılarak aşılama yapılmasını önermektedir. Maruz kalma riski önemli ölçüde artmış köpekler için (örneğin, barınaklardakiler), 4 haftalıktan 18 ila 20 haftalık olana kadar aşılama önerilebilir (De Cramer ve diğerleri, 2011). Bir çalışma, 1 aşılamanın bile CPV enterit gelişme riskini 2,3 kat azaltabileceğini belgelemiştir (Kalli ve diğerleri, 2010). Mevcut aşılar CPV-2, CPV-2b ve CPV-2c suşlarına karşı koruyucu bağışıklık sağlar (Mazzaferro,2020). 1 yaşında ve ardından her 3 yılda bir rapel aşılama önerilmektedir. Aşılama başarısızlığı hem genç hem de yetişkin köpeklerde belgelenmiştir. Yapılan bir çalışmada, standart kılavuzlara göre yakın zamanda aşılanmış olmalarına rağmen bir veteriner kritik bakım ünitesine kabul edilen CPV-seronegatif köpeklerin yüksek prevalansı belgelenmiştir (Mahon ve diğerleri, 2017). Başka bir çalışma yetişkinlik döneminde önerilen aşı serilerini alan ancak enfeksiyon gelişen ve dışkılarında virüs saçarak diğer köpekler için risk oluşturan köpeklerde koruyucu bağışıklığın olmadığını bildirmiştir (Miranda ve Thompson, 2016). Aşılamaya rağmen, diğer köpeklerle nadiren temas eden hayvanlarda da CPV antikorları yetersiz olabilir, ancak bu durum enfeksiyon riskinin arttığını göstermez (Riedl ve diğerleri, 2015). CPV, başka bir nedeni olmayan gastroenterit klinik belirtileri olan yetişkin hayvanlarda olası bir ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Test sonucu pozitif çıkan köpekler, rutin aşılama veya maruziyet nedeniyle koruyucu bağışıklık geliştirme yeteneğinden yoksun olabilir ve üretim amaçlı kullanılmamalıdır (Mazzaferro, 2020).

Parvovirüsler çevrede son derece dayanıklı ve dolaylı temas yoluyla bulaşabilir, bu da popülasyonlarda korunmalarında önemli bir faktördür. Parvovirüslerin ev tipi çamaşır suyu, potasyum peroksimonosülfat ve hızlandırılmış hidrojen peroksitin 1:30 oranında seyreltilmesiyle inaktive edilebileceği çeşitli dezenfektanlar bildirilmiştir. Bu dezenfektanlar diğer virüsleri de etkisiz hale getirmekte faydalıdır (Singh ve diğerleri, 2022).

## **2.2. Amino Asitler**

Amino asitler (AA), protein ve fizyolojik öneme sahip birçok düşük moleküler ağırlıklı bileşiğin sentezi için kullanılmaktadır (Wu, 2010). 20 proteinojenik AA esansiyel amino asitler (EAA'lar) ve esansiyel olmayan amino asitler (NEAA'lar) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır (Reeds, 2000). Bu sınıflandırma, diyetle alınma gerekliliğine dayanır ve bir amino asit, eğer hayvan organizması tarafından normal büyüme için gerekli hızda, hücreler tarafından yaygın olarak bulunan maddelerden sentezlenemiyorsa, “esansiyel amino asit”, hayvan hücreleri tarafından sentezleniyorsa “esansiyel olmayan amino asit” olarak kabul edilir ( Choi ve Coloff, 2019). Alanin, arjinin, asparajin, aspartat, sistein, glutamat, glutamin, glisin, prolin, serin ve tirozin olmak üzere toplam 11 tane NEAA ve fenilalanin, valin, triptofan, treonin, izolösin, metiyonin, histidin, lösin ve lizin olmak üzere 9 tane EAA bulunmaktadır. (Trumbo ve diğerleri, 2002). NEAA vücudun sentez kapasitesinin ihtiyacı karşılayamadığı durumlarda koşullu olarak esansiyel hale gelebilirler (Combs ve DeNicola, 2019; Wu, 2010). Bu bağımlılık, protein sentezi ve artan biyokütle ihtiyacı olan hızla çoğalan hücrelerde ortaya çıkar (Curthoys ve Watford, 1995; Hosios ve diğerleri, 2016).

### **2.2.1. Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Metabolizması**

Köpekler, diyetle alınan glutamin/glutamat ve muhtemelen diyetle alınan prolinin yanı sıra bağırsak-böbrek ekseni yoluyla arteriyel glutaminden arginin sentezleyebilmektedir (Wu ve Morris, 1998). Yetişkin köpeklerde diğer birçok yetişkinde olduğu gibi ince bağırsak, arginin sentezi için ekstraintestinal dokular tarafından alınan sitrülini sentezlemekte ve serbest bırakmaktadır. Köpeklerin ince bağırsağı ve diğer organları, argininin üre ve ornitine hidrolizi için arginaz eksprese etmektedir. Yetişkin köpeklerde, arginaz aktivitesi duodenum ve jejunum arasında benzerdir, ileum için değerler ince bağırsağın üst kısımları için olanların %24-%37'sidir (Li ve Wu, 2023). Domuzların aksine, postabsorptif köpeklerin ince bağırsağı arginin salgılamaz, bunun nedeni muhtemelen arginin sentezi için argininosüksinat sentaz ve liyaz aktivitelerinin düşük olması ya da enterositlerde arjininin arjininaz tarafından daha fazla hidroliz edilmesidir. Dolayısıyla, argininin vücuttaki homeostazı endojen sentez ve katabolizma oranlarına bağlıdır. Büyüyen ve yetişkin köpekler, azot dengesini korumanın ötesinde fonksiyonel ihtiyaçları karşılamak için yeterli arginin sentezleyemez. Bu nedenle, diğer AA'ların yeterli olması durumunda, genç köpeklerin maksimum büyümesi ve yetişkin köpeklerde hepatik üreagenez için sırasıyla %0,4 ve %0,28'lik bir diyet seviyesine ihtiyaç vardır (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991). Bu hem büyük hem de yavru köpeklerin de novo arginin sentezleme konusunda yetersiz veya sınırlı bir yeteneğe sahip olduğunu göstermektedir. Köpeklerde arginin eksikliği sendromları arasında gıda alımında azalma, hiperammonemi, şiddetli kusma, ağızda köpürme ve kas titremeleri yer alır ve diyetle arginin veya sitrülin takviyesi ile önlenebilir. Diyet veya arteriyel kan ornitini arginin sentezi için kullanılmaz ve köpeklerde arginin eksikliği semptomlarını düzeltmekte faydalı değildir (Li ve Wu, 2023). Köpek sütü, otçulların ve omnivorların sütünden çok daha fazla arginin içermektedir ve köpek yenidoğanlarının hayatta kalmak ve büyümek için yeterli arginin almasını sağlamaktadır (Heinze ve diğerleri, 2014).

Köpek beslenmesinde, aspartat, glutamat ve glutamin geleneksel olarak sınıflandırılan NEAA'la arasındadır, ancak bu tartışmalıdır (Hou ve Wu, 2017). Köpekler de dahil olmak üzere memeliler, ince bağırsaklarında ana metabolik yakıtlar olarak diyet aspartat, glutamat ve glutaminin yanı sıra arteriyel glutamini kullanmaktadır, ancak aspartat, glutamat ve glutamini yeterince sentezleyemezler (Li ve Wu, 2023; Wu, 1998). Hem aspartat hem de glutamat bağırsak metabolizması için gereklidir, ancak ince bağırsak tarafından arteriyel kandan alınmamaktadır (Wu, 2021). Bu nedenle, bu iki AA köpek diyetlerinde gereklidir. Köpeklerin ince bağırsaklarında ve böbreklerinde glutamin ailesi AA'ların metabolizması hakkında geniş bir veri tabanı bulunmaktadır (Li ve Wu, 2023). Diyetle alınan aspartat, glutamat ve glutamin, köpek ince bağırsağının mukozasında metabolik yakıt olarak büyük ölçüde parçalanmaktadır. İnce bağırsak, sağlıklı yetişkin köpekler tarafından kullanılan arteriyel kan glutamininin ~%30'unu oluşturur ve amonyak, alanin, prolin ve sitrülin salgılar, ancak çok az veya hiç ornitin ve arginin salgılamamaktadır (Curthoys ve Watford, 1995). Bu, glutaminaz, glutamat transaminazlar, P5C sentaz ve P5C redüktaz dahil olmak üzere bir dizi enzim aracılığıyla glutaminin alanin, prolin ve sitrüline dönüştürülmesini içermektedir (Wu, 2021). Ayrıca glutamin, köpek böbreklerinde asit-baz dengesinin düzenlenmesi için glukoneogenez ve amonyagenesis için başlıca glutamat kaynağıdır. Köpeklerin ince bağırsağı tarafından arteriyel glutamin kullanımı, yüksek glukagon konsantrasyonları nedeniyle ~%80 oranında artar ve plazma glutamin konsantrasyonunda %17'lik bir azalmaya yol açmaktadır. Benzer şekilde, pankreastan glukagon salınımını uyaran intraluminal glukoz infüzyonu, arteriyel kan glutamin alımını ve köpeklerin ince bağırsağı tarafından amonyak, alanin, glutamat ve sitrülin salınımını artırabilir (Li ve Wu, 2023). Metabolik asidoza yanıt olarak, köpek böbrekleri tarafından glutamin alımı, renal amonyagenez talebini karşılamak için belirgin şekilde artmaktadır. İlginç bir şekilde, sıçanların aksine, köpeklerin ince bağırsağı tarafından glutamin ekstraksiyonu, bilinmeyen biyokimyasal mekanizmalar yoluyla ilerleyen açlık sırasında artış göstermektedir (Yu ve diğerleri, 1990).

Köpeklerin karaciğerinde metiyonin, sisteine ve ardından taurine katabolize olur, ancak ne taurin ne de sistein metiyonine dönüştürülemez (Morris, 2002). Sisteinin taurine oksidasyon hızı, diyetle alınan sülfür-AA'lara bağlıdır. Diyetle alınan sistein, bu hayvanlarda %50'ye kadar diyetle alınan metiyoninin yerini alabilmektedir. Çoğu köpek ırkı, metiyonin ve sistein açısından yeterli bir diyetle beslendiğinde yeterli taurin sentezleyebilir (Baker ve Czarnecki-Maulden, 1991).

Köpek bağırsağının mukozası treonin (müsinlerdeki ana AA), fenilalanin, tirozin veya triptofanı bozmaz ve glisin ve serini katabolize etme veya birbirine dönüştürme yeteneği çok sınırlıdır, ancak bu AA'lar köpek karaciğerinde bozulur (Li ve Wu, 2023. Bu nedenle, köpek ince bağırsağına bu AA'ların her biri (10 mmol/L) intralüminal olarak infüze edildiğinde, bağırsakta amonyak üretimi olmaz. İntralüminal olarak 10 mmol/L glisin infüze edilen köpek jejunumu tarafından emilen glisinin %3'ünden azı serin olarak salınır, bu da ya serin hidroksimetiltransferaz aktivitesinin düşük olduğunu ya da bağırsak dokularında metil grubu donörü olarak N5, N10-metilentetrahidrofolatın yetersiz bulunduğunu gösterir (Weber ve diğerleri, 1988). Postabsorptif köpeklerde, ince bağırsaktan glisin veya serin salınımı olmaz, bu da bu beslenme koşulunda sentezlerinin olmadığını gösterir. Şu anda, köpeklerin bağırsaklarında ve diğer dokularında prolin katabolizmasına ilişkin çalışmalar sınırlıdır (Li ve Wu, 2023).

### **2.2.2. Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Fonksiyonları**

NEAA, peptit olmayan hormonların sentezi ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin sentezi için substrattır (Wu, 2021).NO, cGMP'ye bağlı hücre sinyalizasyonu yoluyla arterdeki düz kas gevşemesini ve kan akışını düzenlemek için biyolojik membranlara kolayca nüfuz etmektedir (Li ve diğerleri, 2009). Ayrıca, poliaminler hücrelerde DNA ve protein sentezi için gereklidir. AA metabolitlerinin fizyolojik önemi, doğuştan gelen metabolizma hatalarından kaynaklanan hastalıklarla özetlenmektedir. Örneğin, kreatin sentezinde arginin ve glisinden guanidinoasetat ve ornitin oluşumunu katalize eden arginin:glisin amidinotransferazın doğuştan eksikliği olan hastalarda kas anormallikleri gelişmektedir (Brosnan ve Brosnan, 2007). Ayrıca, doğuştan glutatyon sentetaz eksikliği olan hastalarda oksidatif stres, ilerleyici nörolojik bozukluklar, hemolitik anemi ve metabolik asidoz görülebilmektedir (Dahl ve diğerleri, 1997). Dolayısıyla, AA'ya bağlı sentetik yollar tüm vücut homeostazı, üreme, büyüme, gelişme ve bağışıklık için gereklidir (Hou ve diğerleri, 2015).

Bazı NEAA hayvan hücrelerinde gen ifadesini, mikro-RNA biyogenezini ve epigenetiği düzenleyebilmektedir (Wang ve diğerleri, 2012). Örneğin, diyetle alınan glutamin oksidatif stresi ve bağışıklık aktivasyonunu teşvik eden genlerin bağırsak ifadesini azaltırken, hücre büyümesini ve oksidanların uzaklaştırılmasını artıran genlerin bağırsak ifadesini artırmaktadır (Wang ve diğerleri, 2008). Ayrıca, antioksidatif ve antiobezite etkileriyle tutarlı olarak, diyetle alınan l-arginin, yağ asidi sentezinden sorumlu kilit genlerin ekspresyonunu inhibe ederken, sıçanların beyaz yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonu ve glutatyon sentezi için gerekli olan kilit genlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Jobgen ve diğerleri, 2009). Diyet arginin ayrıca domuz umbilikal veninde miRNA-15b/16 ve miRNA-221/222 ekspresyonunu artırmaktadır.24 Glisinin, glisin taşıyıcı 1'in bağırsak ekspresyonunu uyardığı ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yolunun aktivasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Wang ve diğerleri, 2014).

NEAA'nın çoğu, besin metabolizmasını düzenlemek için kinazlar (örneğin rapamisinin memeli hedefi, AMP ile aktive olan protein kinaz, cGMP'ye bağımlı kinaz, cAMP'ye bağımlı kinaz ve mitojenle aktive olan protein kinaz), G proteinine bağlı reseptörler ve gaz molekülleri (örneğin NO, CO ve H2S) aracılığıyla hücre sinyaline katılır (Rhoads ve diğerleri, 2008). Örneğin, diyetle alınan arginin, rapamisin (mTOR), ökaryotik başlatma faktörü (eIF) 4E-bağlayıcı protein-1 (4E-BP1) ve ribozomal protein S6 kinaz 1'in (S6K1) fosforlanmış memeli hedefinin bolluğunu artırır, aktif eIF4E-eIF4G kompleksinin oluşumunun yanı sıra, iskelet kasındaki inaktif 4E-BP1-eIF4E kompleksinin bolluğunu azaltarak protein sentezinin artmasına ve tüm vücut büyümesine yol açmaktadır (Yao ve diğerleri, 2008). Buna ek olarak, diyetle alınan glutamin, mTOR hücre sinyalizasyonunun aktivasyonu ile bağlantılı olarak bağırsak bütünlüğünü, hücre sağkalımını ve villus yüksekliğini artırırken, okludin, claudin-1, zonula okluden (ZO)-2 ve ZO-3 protein bolluğunda sütten kesmeye bağlı azalmayı hafifletmektedir (Wang ve diğerleri, 2015). Ayrıca, diyetle alınan glutamat gastrointestinal sistemde tat reseptörü sinyalini aktive eder.30 Benzer şekilde, NEAA kan akışını, besin taşınmasını ve bağışıklığı artırmak için cGMP ve cAMP üretimi yoluyla hücrelerde gaz sinyaline katılan NO, CO ve H2S sentezini düzenlemektedir (Li ve diğerleri, 2009).

NEAA, ince bağırsağın sindirim ve emilim işlevini üç yolla etkilemektedir: (1) gastrointestinal sistemdeki G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla kimyasal algılamanın, gastrointestinal boşalmanın ve ince bağırsağın hareketliliğinin düzenlenmesi; (2) lipid sindirimini ve emilimini kolaylaştırmak için safra asitleriyle konjugatların oluşumu; (3) ince bağırsak ve kalın bağırsak lümenindeki mikrobiyotanın büyümesinin, metabolizmasının ve popülasyonunun modülasyonu (San Gabriel ve Uneyama,2013). Örneğin, glisin domuz ince bağırsağında su, iyon ve AA taşınımını artırmaktadır (Wang ve diğerleri, 2014). Ayrıca glutamin, jejunal veya ileal karışık bakteriler tarafından asparajin, lizin, lösin, valin, ornitin ve serinin net kullanımını azaltmaktadır (Dai ve diğerleri, 2013). Benzer şekilde arginin, bağırsak E. coli'si tarafından treonin, glisin, fenilalanin ve dallı zincirli AA'nın ve jejunal veya ileal karışık bakteriler tarafından lizin, treonin, izolösin, lösin, glisin ve alaninin net kullanımını azaltmaktadır (Dai ve diğerleri, 2012).

NEAA, enerji metabolizmasını hücre ve dokuya özgü bir şekilde düzenleyebilir. Örnekler şunları içermektedir; (1) beyaz yağ dokusunda arginin tarafından lipolizin uyarılması (Fu ve diğerleri, 2005); iskelet kası, karaciğer ve beyaz yağ dokusunda glikoz ve uzun zincirli yağ asitlerinin CO2 ve suya oksidasyonunun arginin tarafından aktivasyonu(McKnight ve diğerleri, 2010); (2) arginin tarafından karaciğerde glikoz ve yağ asidi sentezinin inhibisyonu ve bazı türlerde (Jobgen ve diğerleri, 2006); (3) kahverengi yağ dokusu büyümesi ve gelişiminin yanı sıra arjinin ile termojenezin artırılması (Wu ve diğerleri, 2012); arjinin, glutamin, glutamat,prolin, ve glisin ile yağsız doku kazanımının iyileştirilmesi (Hou ve diğerleri, 2015); (4) arjinin ve glutamat ile beyaz yağ dokusu kütlesinin ve dolaşımdaki trigliserit seviyesinin azaltılması (Tan ve diğerleri, 2009); (5) glutamin ile kemik gücünün iyileştirilmesi (Karner ve diğerleri, 2015); glisin ve serinin tek karbon metabolizmasına katılımı (Wang ve diğerleri, 2012); (6) gastrointestinal ve beyin seviyelerinde gıda alımının kontrolü (San Gabriel ve Uneyama, 2013); (7) ince bağırsak (glutamin, glutamat ve aspartat) ve immünositler (glutamin) için enerji sağlanması (Wu ve diğerleri, 2014).

NEAA, T-hücresi reseptörlerinin ekspresyonu; lenfosit proliferasyonu; sitokin ve antikor üretimi; makrofaj polarizasyonu (yani M1 ve M2 hücrelerinin popülasyonu); NO, süperoksit anyonu ve H2O2 ile patojenlerin öldürülmesi; bağırsak mikrobiyotasının ve fonksiyonunun modülasyonu ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesi dahil olmak üzere bağışıklık tepkilerini düzenlemektedir (Tan ve diğerleri, 2009). Örneğin arginin, glutamin ve prolin, (1) NO ve reaktif oksijen türlerinin sentezi, (2) antimikrobiyal aktivite, (3) immünositlerin metabolizmasını ve aktivitesini düzenleyen hormonların (örneğin insülin, büyüme hormonu, prolaktin ve insülin benzeri büyüme faktörü-I) salgılanması ve (4) sinyal iletim yolları yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin işlevleri için gereklidir (Li ve diğerleri, 2007). Buna ek olarak, bu AA adaptif bağışıklık sistemini aşağıdakileri içeren mekanizmalar yoluyla modüle eder: (1) T-lenfositlerin ve B-lenfositlerin olgunlaşması ve çoğalması; (2) sırasıyla T-lenfositler ve B-lenfositler tarafından sitokinlerin ve spesifik antikorların üretimi; (3) dolaşımdaki anabolik hormon seviyeleri; ve (4) T-hücre reseptörlerinin ekspresyonu (Hou ve diğerleri, 2015).Bu nedenle, diyet argininini hidrolize etmek için bağırsak tip-I argininazı aşırı eksprese eden farelerde, arginin eksikliği kemik iliğinde progenitör-B'den prekürsör-B lenfositlerine gelişimi bozar ve ikincil lenfoid organlarda B-lenfositlerinin sayısını azaltmaktadır ( de Jonge ve diğerleri, 2002).

NEAA, bağışıklık yanıtlarını düzenlemektedir. Bu yanıtlar arasında T-hücre reseptörlerinin ekspresyonu; lenfosit çoğalması, sitokin ve antikor üretimi; makrofaj polarizasyonu, patojenlerin nitrik oksit, süperoksit anyonu ve H2O2 ile öldürülmesi; bağırsak mikrobiyotasının ve fonksiyonunun modülasyonu; ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi yer almaktadır (Tan ve diğerleri, 2009). Glutamin, plazmadaki en bol bulunan amino asit olup, immün yanıtı destekleyen pek çok kritik fonksiyona sahiptir. Aktive olmuş T hücreleri ve makrofajlar, enerji üretimi ve biyokimyasal sentezlerde glutamin kullanan metabolik yolları aktif hale getirmektedir (Newsholme ve diğerleri, 1999). Glutamin eksikliği, T hücre proliferasyonunu ve IL-2, IFN-γ üretimini engelleyerek immün yanıtı baskılayabilir (Carr ve diğerleri, 2010). Glutaminin bir başka kritik etkisi, indirgeyici oksijen türlerinin düzenlenmesi ve antioksidan dengenin korunmasıdır. Makrofajlarda glutamin metabolizmasının TCA döngüsünü desteklediği ve inflamatuar M1 makrofaj polarizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (Palmieri ve diğerleri, 2020). Serin, protein sentezi dışında, fosfolipid metabolizması ve nörotransmitter sentezi gibi kritik büyük moleküler için de gereklidir. Bağışıklık sistemi açısından, serin adaptif immün yanıtı destekler ve T hücre proliferasyonunu modüle eder (Rodriguez ve diğerleri, 2019). Glisin, glutatyon sentezi için gereklidir ve antioksidan savunma mekanizmalarını destekler. Çalışmalar, glisin seviyelerinin artmasının inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-α) üretimini baskıladığını ve NF-κB aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (Yan ve diğerleri, 2009). Arginin, nitrik oksit (NO) sentezi için gereklidir ve makrofajlar tarafından patojenlere karşı doğal savunma mekanizmalarını desteklemek amacıyla kullanılır. NO, inflamatuar yanıtları modüle eder ve antimikrobiyal savunma mekanizmalarını destekler (Lamas ve diğerleri, 2012). Hayvan çalışmalarından elde edilen çok sayıda kanıt, lenfosit gelişimi için yeterli arginin sağlanmasının gerekli olduğunu ve diyetle alınan arginin takviyesinin çeşitli immünolojik zorluk modellerinde bağışıklık fonksiyonunu desteklediğini göstermektedir (Field ve diğerleri, 2000). Sistein , vücudun ana antioksidan sistemlerinden biri olan glutatyon sentezinde kritik rol oynar. İnflamasyon sürecinde, T hücreleri ve dendritik hücreler tarafından kullanılarak oksidatif stresi azaltabilir ve immün yanıtları optimize edebilir (D’Angelo ve diğerleri, 2010). Alanin, karaciğerde glukoz sentezi için önemli bir substrattır ve lökositler için önemli bir enerji kaynağıdır (Li ve diğerleri, 2007). 2 mm-alanin ile yapılan takviyenin kültür ortamına eklenmesinin, apoptozisi engellediği, hücre büyümesini artırdığı ve B-lenfosit hibridomalarında antikor üretimini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Aspartat ve glutamik asit, lökositlerin metabolizmasında ve fonksiyonunda çok yönlü roller oynamaktadır. Purin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezi için bir substrat olarak aspartat, lenfositlerin proliferasyonu için kritik öneme sahiptir (Newsholme ve diğerleri, 2003). Ayrıca, aspartat, etkinleştirilmiş makrofajlarda iNOS tarafından üretilen sitrulini arginin olarak geri dönüştürmek için gereklidir (Wu ve Brosnan, 1992). Bu, zorluklara yanıt olarak NO üretiminin yüksek hızda sürdürülmesi için yeterli bir argininin hücre içi konsantrasyonunun korunmasına yardımcı olur. Glutamik asit bazı dokularda iNOS ekspresyonunu düzenleyerek, dolaylı olarak hayvanların bağışıklık yeterliliğini modüle eder (Wu ve Meininger, 2002). Ayrıca, glutamik asit, lenfositlerde (Tian ve diğerleri, 2004) ve makrofajlarda (Stuckey ve diğerleri, 2005) bulunan γ-aminobutirat sentezi için bir substrattır.

NEAA'lar bağırsak hasarında faydalı roller oynamaktadır. NEAA eksikliği, bağırsak bariyerini ve bağırsak epitel hücrelerindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonlarını bozar, bu da mTOR yolu aracılığıyla koruyucu otofajiyi tetiklemektedir (Yang ve diğerleri, 2015). Sistein (Cys) takviyesi, kolitte sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırarak ve proinflamatuar faktörlerin ekspresyonunu azaltarak bağırsak iltihabını baskılamaktadır (Kim ve diğerleri, 2009). Cys, NF-κB yolunu baskılayarak ve Nrf2 sinyal yolunu aktive ederek bağırsak bariyerinde antiinflamatuar ve antioksidan koruyucu işlevler göstermektedir (Song ve diğerleri, 2016). Glisin bağırsak mukozal bariyerini güçlendirmekte ve NF-κB'nin aktivasyonunu ve TNF-α, IL-1 ve IL-6 üretimini baskılayarak oksidatif stresi engellediği gözlemlenmiştir (Wang ve diğerleri, 2014). Birçok çalışma, glutamik asit takviyesinin bağırsak epitel hücrelerinin proliferasyonu, mukozal bariyer fonksiyonu ve antioksidan kapasitesinin artırılmasında önemli rolleri olduğunu, böylece bağırsak geçirgenliğini kontrol ettiğini ve proinflamatuar sitokin üretimini azalttığını ortaya koymuştur (Wu ve diğerleri 2012; Jiao ve diğerleri, 2015). Glutamik asit, deoksinivalenol ile muamele edilen domuz yavrularında oksidatif stresi ve bağırsak hasarını etkili bir şekilde düzenlemektedir (Wu ve diğerleri,2014). Prolin takviyesi, bağırsak epitel hücreleri proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler, süperoksit dismutaz aktivitelerini artırır ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (Wu ve diğerleri, 2011). Aspartik asit (Asp) ve Asparagin (Asn), bağırsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyarma ve lipopolisakarit ile zarar görmüş bağırsak morfolojisini ve bariyer fonksiyonunu onarma yoluyla bağışıklık yanıtını tetikleyerek bağırsak hasarını hafifletmede önemli işlevlere sahiptir. (Bin ve diğerleri,2017). Asp takviyesi, H2O2 ile tedavi edilen domuz yavrularında büyüme baskılanmasını ve oksidatif stresi hafiflettiği gözlemlenmiştir. (Duan ve diğerleri,2016). Serin (Ser), bağırsak florasının kolonizasyonunu değiştirerek ve mikrobiyal metabolik yeniden programlamayı teşvik ederek bağırsak mikroflorasının dengesini düzenlemektedir (Liu ve diğerleri, 2020). Ser müsin sentezini teşvik etmektedir (Faure ve diğerleri, 2006). Tirozin ve alanin , protein sentezi ve bağışıklık için gerekli bileşiklerdir ve bağırsak hasarında da faydalı işlevlere sahiptirler (Li ve diğerleri,2007). Plazmadaki en zengin amino asit olan Glutamin (Gln), bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynar. Çalışmalar, Gln eksikliğinin, villus atrofinin, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azalmasının ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabileceğini, Gln takviyesinin inflamatuar bağırsak sendromunda bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermektedir (Achamrah ve diğerleri, 2017). Birçok kanıt, Gln'in, NF-κB ve STAT sinyal yollarını etkileyerek anti-inflamatuar bir rol oynadığını göstermektedir (Marc ve Wu, 2009). Arginin (Arg), bağışıklık yanıtı, oksidatif sistem, sıkı bağlantılar ve bağırsak metabolizması yoluyla bağırsak iltihabının düzenlenmesinde kritik roller oynamaktadır (Ren ve diğerleri, 2017). Besin takviyesi olarak kullanılan arginin, IL-1β ve IL-6'nın ekspresyonlarını azaltmış ve kolitin çok ciddi olmadığı durumlarda kolitin başlangıcını geciktirmiştir (Robles ve diğerleri,2017). L-Arginin, hayatta kalma oranını ve antineoplastik özellikleri iyileştirir ve T hücrelerinin metabolizmasını düzenlemektedir. Ayrıca, arginin takviyesi bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek NF-κB sinyal yolu aracılığıyla bağırsakta doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını aktive etmeye yardımcı olmaktadır (Geiger ve diğerleri ,2016).

# **GEREÇ VE YÖNTEM**

## **3.1. Hayvan Materyali**

Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 07.03.2025 tarih ve 64583101/2025/046 sayılı onayıyla yürütülmüştür.

Bu araştırmanın hayvan materyalini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hayvan Hastanesi Polikliniklerine Aydın ve çevre illerden muayene veya tedaviye getirilen 6 haftalık-6 ay yaş aralığındaki, farklı cinsiyet ve ırk köpekler oluşturmuştur. Hızlı test kiti ile parvoviral enterit tanısı konan 23 hasta köpek ve kontrolü yapılarak sağlıklı olduğu belirlenen 10 sağlıklı köpek bu çalışmanın hayvan materyalini oluşturmuştur.

**Dahil etme kriterleri;**

• 6 hafta-6 ay yaş aralığında, 500 gramdan fazla canlı ağırlıkta, farklı ırk ve cinsiyetlerde,

• En fazla 2 gün önce başlayan CPV enfeksiyonu ile ilgili gastrointestinal ya da genel klinik bulgu (ishal, kusma, anoreksi, ateş, dehidrasyon) şikâyeti olan,

• En az iki, SIRS kriteri pozitif,

• Hasta sahibi tarafından hospitalizasyon, çalışmaya katılım ve tedavi protokolü onaylanan

**Çıkarılma kriterleri;**

• CPV’ye karşı aşılama geçmişi olan

• Tedavi girişiminde bulunulmuş (antibiyotik, antiviral, steroid ya da NSAI, immunstimulan, amino asit uygulama vb. geçmişi bulunan),

• Konjenital malformasyon ya da cerrahi müdahale gerektirecek travmatik sorunları bulunan,

• Şiddetli dış paraziter enfestasyonu (kene-pire vb) bulunan,

• Eşlik eden ve yaş grubunda sık karşılaşılan enfeksiyöz hastalıklar yönünden hızlı test kiti pozitif, (Köpek Distemper virus, Coronavirus, Giardia )

• Yabancı cisim (kemik vb) tüketimi anamnezi-şüphesi-bulgusu olan,

• Kan ya da plazma transfüzyonu gerektiren köpekler çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta hayvanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi polikliniklerinden, sağlıklı hayvanlar ise gönüllük esasına dayalı olarak çalışmada yer almayı kabul eden hayvan sahiplerinden temin edilmiştir. Gerek sağlıklı gerekse de hasta hayvanların araştırma kapsamında değerlendirilmesi amacı ile hayvan sahiplerinden bilgi onam formu alındı ve gerekli açıklamalar yapıldı.

iç mekan, raf, mobilya, duvar içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Resim 1.** Köpeklerin hospitalize edildiği klinik alan.

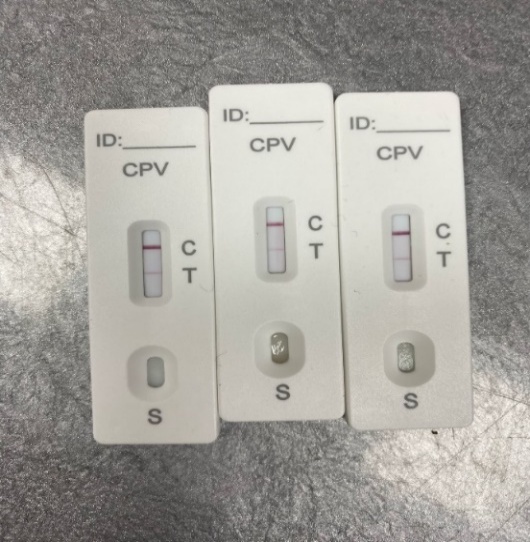
iç mekan, köpek, ev hayvanı, köpek cinsi içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Resim 2.** Çalışmada yer alan bazı CPV’li köpekler.

## **3.2. Klinik Muayene**

Anamnez, klinik bulgular ve fiziksel muayene bulguları sonucunda parvoviral enteritten şüphelenilen hayvanlarda hızlı test kiti yapılmıştır. Test sonucu pozitif çıkan hayvanlar hospitalizasyona alınıp hastalar taburcu olana kadar rutin klinik muayeneleri yapıldı ve standart tedavi protokolü uygulandı. Standart tedavi protokolünde sıvı sağaltımı, antibiyotik, antiemetik, proton pompa inhibitörü yer almaktadır. Köpeklerin genel durumunun klinik skorlaması ve MGKS yapıldı.



**Resim 3.** CPV hızlı test kiti.

resim, sanat, durağan yaşam, cansız doğa, leke içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir. iç mekan, sanat, kişi, şahıs içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Resim 4.** CPV’li köpeklerin ishal ve kusma bulguları.

**Tablo 3.** Klinik muayene formu.

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinik Bulgular** | |
| **Vücut Sıcaklığı (°C):** |  |
| **Kalp Frekansı (atım/dk):** |  |
| **Solunum Frekansı (nefes/dk):** |  |
| **Lenf Yumrularının Muayenesi:** | Normal ☐ Büyümüş ☐ |
| **Mukoza Rengi:** | Normal ☐ Solgun ☐ Hiperemik ☐ |
| **Kapillar Dolum Zamanı:** | <1 ☐ 2-3 ☐ >3 ☐ |
| **Kondüsyon:** | Normal ☐ Zayıf ☐ Kaşektik ☐ |

**Tablo 4.** Modifiye Glaskow Koma Skorlaması (Bell,2024).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Motor Aktivite** | Normal yürüyüş, normal spinal refleks | **6** |
| Hemiparezi, tetraparezi veya serebellar sertlik | **5** |
| Yatar durumda, aralıklı ekstansör sertlik | **4** |
| Yatar durumda, sabit ekstansör sertlik | **3** |
| Yatar durumda opisthotonus ile, sabit ekstansör sertlik | **2** |
| Yatar durumda, kaslarda hipotoni, depresif veya spinal reflekslerin yokluğu | **1** |
| **Beyin Sapı Refleksi** | Normal pupilla-ışık refleksi ve okülosefalik refleks | **6** |
| Yavaş pupilla-ışık refleksi ve normal veya azalmış okülosefalik refleks | **5** |
| Normal veya azalmış okülosefalik refleks ile birlikte çift taraflı tepkisiz miyozis | **4** |
| Okülosefalik refleksin azaldığı veya hiç olmadığı nokta şeklinde göz bebekleri | **3** |
| Unilateral, tepkisiz midriyazis ve azalmış veya hiç olmayan okülosefalik refleks | **2** |
| Bilateral, tepkisiz midriyazis ve azalmış veya hiç olmayan ökülosefalik refleks | **1** |
| **Bilinç Düzeyi** | Çevreye ve uyaranlara karşı duyarlı olma | **6** |
| Depresyon veya deliryum, uyaranlara duyarlı fakat bilinçsiz tepki | **5** |
| Semikomatöz, görsel uyaranlara duyarlı | **4** |
| Semikomatöz, işitsel uyaranlara duyarlı | **3** |
| Semikomatöz, tekrarlayan şiddetli uyaranlara duyarlı | **2** |
| Semikomatöz, tekrarlayan şiddetli uyaranlara tepkisiz | **1** |

## **3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması**

Hospitalizasyonda uygulamalar öncesinde 0., 3. ve taburcu günlerinde *Vena cephalica antebrachii*’den serum ve antikoagulan içeren (heparin, EDTA) tüplere kan örnekleri alındı.

Tam kan sayımı ve CRP düzeyi örneklerin alımını takiben 30 dakika içinde gerçekleştirildi. Esansiyel olmayan amino asitlerin değerlendirilmesi amacıyla alınan kan örnekleri 1 saat içerisinde 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Elde edilen serum ve plazma örnekleri analiz sürecine kadar (en fazla 6 ay süreyle) -20 ve -80 °C’de saklandı.

## **3.4. Analizlerin Gerçekleştirilmesi**

Laboratuvar analizleri kapsamında akut faz proteini (CRP) ve NEAA (alanin, arjinin, asparajin, aspartat, sistein, glutamat, glutamin, glisin, prolin, serin, tirozin) düzeyleri değerlendirildi.

### **3.4.1. Akut Faz Proteini (CRP)**

Yangısal durumun değerlendirilmesi amacıyla, CRP konsantrasyonu tür spesifik ticari test kitleri kullanılarak, hasta başı analiz cihazı (Vet Chroma, Anivet, Kore) ile immünofloresan yöntemiyle ölçüldü.

metin, elektronik donanım, elektronik cihaz, küçük alet içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Resim 5.** CRP analiz cihazı.

### **3.4.2. Esansiyel Olmayan Amino Asitler**

Esansiyel olmayan amino asit konsantrasyonlarının analizi yüksek sensivite ve spesifite sağlayan Sıvı Kromatografisi/Sıralı Kütle Spektrometrisi (LC/MS/MS) yöntemi ile hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Bu kapsamda amino asit analizine yönelik ticari test kitleri (Amino acids, ImmuChrom GmbH, Almanya) LC/MS/MS cihazında gerçekleştirildi.

## **3.5. İstatistiksel Analizler**

Araştırmada elde edilen verilerin ortalama değer ± standart hata değerleri tablolar halinde sunuldu. Elde edilen parametrelerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen parametreler nonparametrik testlerle analiz edildi. Kontrol grubu ve hasta grubu verilerin karşılaştırılmasında, sağ kalan ve ölen grupların verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Hasta grubunun farklı zaman diliminde elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Friedman's Two-Way Anova testi kullanıldı. NEAA düzeylerinin hospitalizasyonda kalış süresi, CRP konsantrasyonu MGKS değeri ile korelasyonları Spearman testi ile değerlendirildi. Hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasında ayrım için kesme değeri ROC eğrisi analizi ile belirlendi. İstatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Analizlerin tamamında p<0.05 değeri istatiksel bağlamda anlamlı kabul edildi. Anlamlılık ifade eden veriler, Microsoft Office (Washington, Amerika Birleşik Devletleri) programından yararlanılarak grafik halinde verildi.

# **BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen hasta (0., 3. ve taburcu günü) ve sağlıklı köpek gruplarına ait ve sağ kalan ve ölen köpeklerin demografik ve epidemiyolojik bulgular, klinik bulgular, hematolojik, CRP konsantrasyonu ve aminoasit düzeylerine ilişkin veriler ile bu parametrelerin istatistiksel analiz sonuçları alt başlıklar halinde sunulmuştur.

## **4.1. Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular**

Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin demografik ve epidemiyolojik bulguları Tablo 5’te gösterildi.

Araştırma kapsamında toplam 33 köpek çalışmaya dahil edildi. Bu hayvanların 23’ü, hızlı test kiti ile CPV pozitif olup hasta grubunu oluşturdu. 10 sağlıklı köpek ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunu 5 dişi, 5 erkek yaşları 2-4 ay arasında değişen, farklı mevsimlerde gelen köpekler oluşturdu. Bu grupta yer alan tüm köpeklerin herhangi bir semptomu yoktu, genel muayeneleri yapıldı ve sağlıklı olduğu tespit edilen hayvanlar dahil edildi.

Hasta grubunu 10 dişi, 13 erkek yaşları 1-6 ay arasında değişen, farklı mevsimlerde gelen köpekler oluşturdu. Bu grupta yer alan her köpek parvoviral enteritis semptomlarına sahipti. Klinik olarak hasta hayvanlardı.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılımı.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Kontrol (n=10)** | **Hasta (n=23)** | **p değeri** |
| Yaş (ay), ortalama | 2,5 (2-4) | 2,95 (1-6) | 0,475 |
| Cinsiyet, n % | | |  |
| Dişi | 5 (50) | 10 (43,5) | 0,730 |
| Erkek | 5 (50) | 13 (56,6) |
| Mevsim | 3 sonbahar  2 kış  3 ilkbahar  2 yaz | 11 sonbahar  4 kış  5 ilkbahar  2 yaz | 0,634 |

**4.2. Klinik Bulgular**

### **4.2.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Bulguları**

Hasta grubundaki köpeklerin klinik muayenelerinde akut kusma, ishal, halsizlik, iştahsızlık ve yüksek vücut sıcaklığı gibi semptomlardan en az biri gözlemlendi.

Hasta grubundaki köpeklerin 0., 3. ve taburcu günlerinde, kontrol grubuna kıyasla dakikadaki nabız sayıları anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,001). Benzer şekilde, dakikadaki solunum sayıları da daha yüksek bulundu (p<0,01). Ancak rektal vücut sıcaklıkları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

MGKS değerlendirmesinde, hasta grubundaki köpeklerin 0. ve 3. gün MGKS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0,001). Ayrıca hasta grubunda MGKS değerleri günler arasında da anlamlı farklılık gösterdi (p<0,001) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin vital bulguları, MGKS ortalama ve standart hata değerleri.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Kontrol (n=10)** | **Hasta** | | | **Hasta grubu günler arası**  **p değeri** |
| **Zaman** | | |
| **0.gün (n=23)** | **3.gün (n=17)** | **Taburcu günü (n=16)** |
| Vücut sıcaklığı(oC) | 38,16±,0,07 | 38,52±0,16 | 38,37±0,15 | 38,34±0,10 | 0,64 |
| Pulzasyon (sayı/dk) | 93,60±4,48 | 162,13±6,34 \*\*\* | 146,80±7,59 \*\*\* | 136,00±9,13 \*\*\* | 0,14 |
| Solunum sayısı(sayı/dk) | 31,60±1,48 | 39,93±4,47\*\* | 36,00±3,32\*\* | 34,26±3,32\*\* | 0,93 |
| MGKS | 18±0,0 | 15,14±0,80\*\*\* | 16,00±0,48\*\*\* | 18±0,0 | 0,001 |

Her bir parametre özelinde aynı satırda sağlıklı gruba göre farklılıklar “\*” ile işaretlenmiştir (p<0,05; \*:p<0,01; \*\*:p<0,001 \*\*\*).

### **4.2.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Klinik Bulguları**

Sağ kalan ve ölen köpeklerin vital bulguları ile MGKS değeri ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 7’de gösterildi.

Ölen köpeklerin MGKS değeri, sağ kalan köpeklere kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0,01). Vücut sıcaklığı, pulzasyon ve solunum sayısı açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 7.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin vital bulguları, MGKS ortalama ve standart hata değerleri.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Sağ kalan (n=16)** | **Ölen (n=7)** | **p değeri** |
| Vücut sıcaklığı(oC) | 35,50±0,15 | 38,71±0,52 | 0,81 |
| Pulzasyon (sayı/dk) | 164,56±6,40 | 131,71±21,74 | 0,22 |
| Solunum sayısı(sayı/dk) | 38,5±4,20 | 38,85±7,12 | 0,81 |
| MGKS | 15,25±0,72 | 9,85±1,96 | 0,01 |

## **4.3.Hematolojik Bulgular**

### **4.3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Bulguları**

Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin WBC, LYM, NEU, RBC, HCT ve PLT sayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 8’de gösterildi.

Hasta grubundaki köpeklerin 3. gün WBC (p<0,001), NEU (p<0,001) ve LYM (p<0,05) sayıları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.

HCT değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü; 0. gün (p<0,05), 3. gün (p<0,01) ve taburcu günü (p<0,001) ölçümlerinde anlamlı fark saptandı.

Taburcu günü RBC sayısı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0,001). Ayrıca, hasta grubundaki RBC değerleri günler arasında da anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05).

PLT sayıları açısından ise hasta grubundaki 0., 3. ve taburcu günü ölçümleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin hemogram sonuçları.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Kontrol (n=10)** | **Hasta** | | | **Hasta grubu günler arası**  **p değeri** |
| **Zaman** | | |
| **0.gün (n=23)** | **3.gün (n=17)** | **Taburcu günü (n=16)** |
| WBC (x109/L) | 11,37±0,26 | 11,76±2,27 | 6,37±1,99\*\* | 10,60±1,94 | 0,262 |
| LYM (x109/L) | 3,39±0,30 | 4,10±1,36 | 3,03±,128\* | 3,54±1,17 | 0,059 |
| NEU (x109/L) | 6,52±0,27 | 7,62±1,88 | 3,06±1,14 \*\* | 6,34±1,48 | 0,273 |
| RBC (x1012/L) | 7,03±,38 | 6,39±0,35 | 6,01±0,44 | 5,06±0,21 \*\*\* | 0,050 |
| HCT (%) | 43,68±1,67 | 32,14±2,56 \* | 31,71±3,10 \* \* | 29,14±1,62 \*\*\* | 0,368 |
| PLT (x109/L) | 343,30±25,88 | 303,81±50,34 | 315,90±39,08 | 275,72±58,81 | 0,211 |

Her bir parametre özelinde aynı satırda sağlıklı gruba göre farklılıklar “\*” ile işaretlenmiştir (p<0,05; \*:p<0,01; \*\*:p<0,001 \*\*\*)

### **4.3.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Hematolojik Bulguları**

Sağ kalan ve ölen köpeklerin WBC, LYM, NEU, RBC, HCT ve PLT sayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 9’da gösterildi.

Ölen köpeklerin NEU sayısı, sağ kalan köpeklere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p<0,05).

WBC ve LYM sayıları ölen köpeklerde sağ kalanlara göre daha düşük olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi (p>0,05).

**Tablo 9.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin hemogram sonuçları.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Sağ kalan (n=16)** | **Ölen (n=7)** | **p değeri** |
| WBC (x109/L) | 9,85±1,85 | 4,57±1,64 | 0,07 |
| LYM (x109/L) | 3,20±0,89 | 1,73±1,07 | 0,13 |
| NEU (x109/L) | 6,50±1,46 | 2,57±0,97 | 0,05 |
| RBC (x1012/L) | 6,23±0,31 | 6,60±0,53 | 0,44 |
| HCT (%) | 34,01±2,11 | 39,27±4,50 | 0,08 |
| PLT (x109/L) | 315,0±40,52 | 359,14±42,12 | 0,42 |

## **4.4. CRP Konsantrasyonu**

### **4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının CRP Konsantrasyonu**

Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin CRP konsantrasyonu Tablo 10’da gösterilmiştir. Hasta grubundaki köpeklerin 0., 3. ve taburcu günü CRP konsantrasyonları, kontrol grubundaki köpeklere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001). Ayrıca, hasta grubundaki CRP konsantrasyonları günler arasında da anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05).

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin CRP konsantrasyonu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Kontrol (n=10)** | **Hasta** | | | **Hasta grubu günler arası**  **p değeri** |
| **Zaman** | | |
| **0.gün (n=23)** | **3.gün(n=17)** | **Taburcu günü(n=16)** |
| CRP (mg/L) | 5±0,0 | 199,75±43,95 \*\*\* | 82,66±17,51 \*\*\* | 64,83±36,41 \*\*\* | 0,001 |

CRP konsantrasyonu aynı satırda sağlıklı gruba göre farklılıklar “\*” ile işaretlenmiştir (p<0,05; \*:p<0,01; \*\*:p<0,001 \*\*\*)

### **4.4.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin CRP Konsantrasyonu**

Sağ kalan ve ölen köpeklerin CRP konsantrasyonu ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 11’de gösterildi. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 11.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin CRP konsantrasyonu.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametre** | **Sağ kalan (n=16)** | **Ölen (n=7)** | **p değeri** |
| CRP (mg/L) | 213,88±43,44 | 178,89±54,59 | 0,75 |

## 

## **4.5. Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri**

### **4.5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri**

Hasta ve kontrol grubundaki köpeklerin alanin, arginin, aspartik asit, asparagin, sistin, glutamin, glutamik asit, glisin, prolin, serlin ve tirozin düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 12’de gösterildi.

Hasta grubundaki köpeklerin 3. gün alanin düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0,05). 0. gün alanin düzeyi ise kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, bu fark anlamlı değildi (p>0,05). (Şekil.7)

Hasta grubundaki köpeklerin 3.(p<0,01) ve taburcu günü (p<0,001) asparagin düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü. (Şekil.8)

Hasta grubundaki köpeklerin 3. ve taburcu günü glutamin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,05). (Şekil.9)

Hasta grubundaki köpeklerin 0., 3. ve taburcu günü glisin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0,001). Ayrıca, hasta grubundaki glisin düzeyleri günler arasında da anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). (Şekil.10)

Hasta grubundaki köpeklerin prolin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü (0. gün p<0,001; 3. gün p<0,001; taburcu günü p<0,05). Ayrıca, hasta grubundaki prolin düzeyleri günler arasında da anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). (Şekil.11)

Hasta grubundaki hayvanların serin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü (0. gün p<0,01; 3. gün p<0,001; taburcu günü p<0,05). (Şekil.12)

Hasta grubundaki köpeklerin arginin, aspartik asit, sistin, glutamik asit ve tirozin düzeyleri, kontrol grubundaki köpeklerin değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermedi.

**Tablo 12.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin NEAA düzeyleri.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Kontrol (n=10)** | **Hasta** | | | **Hasta grubu günler arası**  **p değeri** |
| **Zaman** | | |
| **0.gün (n=23)** | **3.gün (n=17)** | **Taburcu günü (n=16)** |
| Alanin (umol/L) | 369,30±37,33 | 281,40±26,94 | 237,46±31,86 \* | 325,73±43,49 | ,888 |
| Arginin (umol/L) | 196,30±19,50 | 222,60±32,03 | 188,86±16,36 | 184,60±15,96 | ,725 |
| Aspartik asit (umol/L) | 22,66±3,61 | 21,78±5,12 | 14,72±2,43 | 19,76±2,74 | ,235 |
| Asparagin (umol/L) | 94,70±10,73 | 77,86±10,47 | 61,53±5,25 \*\* | 55,13±4,93 \*\*\* | ,356 |
| Sistin (umol/L) | 2,94±,93 | 2,32±0,71 | 1,86±0,34 | 2,33±0,47 | ,451 |
| Glutamin (umol/L) | 807,60±59,78 | 678,20±59,31 | 645,93±52,11 \* | 644,33±60,90 \* | ,802 |
| Glutamik asit (umol/L) | 56,40±6,01 | 71,66±14,42 | 54,60±4,59 | 62,73±7,58 | ,933 |
| Glisin (umol/L) | 666,60±66,66 | 282,26±32,81 \*\*\* | 245,40±27,12 \*\*\* | 386,46±42,41 \*\*\* | ,022 |
| Prolin (umol/L) | 367,30±61,92 | 135,46±12,30 \*\*\* | 140,53±15,14 \* \* \* | 222,53±30,431 \* | ,036 |
| Serin (umol/L) | 268,90±25,99 | 166,66±21,22 \*\* | 152,80±17,51 \*\*\* | 189,60±21,70 \* | ,430 |
| Tirozin (umol/L) | 84,10±17,66 | 53,13±6,58 | 47,13±3,33 | 53,00±6,23 | ,423 |

NEAA düzeylerindeki aynı satırda sağlıklı gruba göre farklılıklar “\*” ile işaretlenmiştir (p<0,05; \*:p<0,01; \*\*:p<0,001 \*\*\*)

metin, ekran görüntüsü, diyagram, öykü gelişim çizgisi; kumpas; grafiğini çıkarma içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 7.**Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin alanin düzeyleri.

metin, ekran görüntüsü, diyagram, çizgi içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 8.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin asparagin düzeyleri.

metin, ekran görüntüsü, diyagram, çizgi içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 9.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin glutamin düzeyleri.

metin, ekran görüntüsü, diyagram, çizgi içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 10.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin glisin düzeyleri

metin, ekran görüntüsü, diyagram, öykü gelişim çizgisi; kumpas; grafiğini çıkarma içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 11.** Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin prolin düzeyleri.

metin, ekran görüntüsü, diyagram, sayı, numara içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 12.**Hasta ve kontrol gruplarındaki köpeklerin serin düzeyleri.

### **4.5.2. Sağ Kalan ve Ölen Köpeklerin Esansiyel Olmayan Aminoasit Düzeyleri**

Sağ kalan ve ölen köpeklerin NEAA değeri ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 13’de gösterildi. Sağ kalan köpeklerin alanin, arginin, asparagin, glutamin, glisin, prolin, serin ve tirozin düzeyleri ölen hayvanlara göre düşüktü fakat anlamlı bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 13.** Sağ kalan ve ölen köpeklerin NEAA düzeyleri.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Sağ kalan (n=16)** | **Ölen (n=7)** | **p değeri** |
| Alanin (umol/L) | 283,93±25,33 | 452,42±85,70 | 0,18 |
| Arginin (umol/L) | 219,75±30,10 | 255,71±22,43 | 0,14 |
| Aspartik asit (umol/L) | 21,73±4,79 | 19,97±5,31 | 0,84 |
| Asparagin (umol/L) | 77,43±9,80 | 88,42±10,72 | 0,21 |
| Sistin (umol/L) | 2,24±0,66 | 2,58±0,85 | 0,88 |
| Glutamin (umol/L) | 675,06±55,57 | 779,57±88,83 | 0,20 |
| Glutamik asit (umol/L) | 70,81±13,52 | 66,14±8,66 | 0,59 |
| Glisin (umol/L) | 291,06±31,93 | 359,14±61,83 | 0,42 |
| Prolin (umol/L) | 147,75±16,83 | 168,28±22,80 | 0,46 |
| Serin (umol/L) | 169,68±20,09 | 181,57±16,53 | 0,50 |
| Tirozin (umol/L) | 53,550±6,17 | 65,71±9,07 | 0,17 |

## **4.6. MGKS, CRP ve Aminoasitlerin Korelasyon Bulguları**

NEAA, CRP düzeyleri ve MGKS'nun hastanede yatış süresi ile korelasyonu Tablo 14’de gösterilmiştir. Asparaginin 3. gün düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=0.54, p=0.03). Sistinin 3. gün düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,52, p=0,03). MGKS 3. gün ile hastanede kalış süresi arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r= -0,80, p=0,001).

**Tablo 14.** NEAA, CRP konsantrasyonu ve MGKS'nin hastanede yatış süresi ile korelasyonu.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **Zaman** | **r** | **p** |
| Alanin (umol/L) | 0.gün | 0,50 | 0,854 |
| 3.gün | -0,22 | 0,422 |
| Taburcu günü | 0,12 | 0,964 |
| Arginin (umol/L) | 0.gün | -0,13 | 0,61 |
| 3.gün | 0,49 | 0,06 |
| Taburcu günü | 0,42 | 0,10 |
| Aspartik asit (umol/L) | 0.gün | 0,25 | 0,35 |
| 3.gün | 0,20 | 0,47 |
| Taburcu günü | 0,11 | 0,66 |
| Asparagin (umol/L) | 0.gün | -0,18 | 0,50 |
| 3.gün | 0,54 | **0,03** |
| Taburcu günü | 0,33 | 0,21 |
| Sistin (umol/L) | 0.gün | -0,52 | **0,03** |
| 3.gün | -0,31 | 0,24 |
| Taburcu günü | -0,31 | 0,23 |
| Glutamin (umol/L) | 0.gün | -0,29 | 0,27 |
| 3.gün | -0,22 | 0,42 |
| Taburcu günü | -0,15 | 0,56 |
| Glutamik asit (umol/L) | 0.gün | 0,06 | 0,80 |
| 3.gün | 0,16 | 0,54 |
| Taburcu günü | 0,01 | 0,96 |
| Glisin (umol/L) | 0.gün | -0,17 | 0,52 |
| 3.gün | -0,38 | 0,15 |
| Taburcu günü | 0,17 | 0,50 |
| Prolin (umol/L) | 0.gün | -0,28 | 0,29 |
| 3.gün | -0,37 | 0,16 |
| Taburcu günü | 0,07 | 0,79 |
| Serin (umol/L) | 0.gün | -0,31 | 0,23 |
| 3.gün | -0,14 | 0,61 |
| Taburcu günü | -0,20 | 0,45 |
| Tirozin (umol/L) | 0.gün | -0,24 | 0,35 |
| 3.gün | 0,19 | 0,48 |
| Taburcu günü | -0,03 | 0,90 |
| CRP (umol/L) | 0.gün | 0,27 | 0,32 |
| 3.gün | 0,39 | 0,16 |
| Taburcu günü | 0,30 | 0,29 |
| MGKS (umol/L) | 0.gün | -0,39 | 0,12 |
| 3.gün | -0,80 | **0,001** |
| Taburcu günü | - | - |

CRP konsantrasyonu ile NEAA ve MGKS korelasyonu Tablo 15’te gösterilmiştir. Alanin taburcu günü düzeyi ile CRP konsantrasyonu arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,52, p=0,05). Glisin taburcu günü düzeyi ile CRP konsantrasyonu arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,53, p=0,05). Prolin taburcu günü düzeyi ile CRP konsantrasyonu arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı(r=-0,56, p=0,03).

**Tablo 15.** CRP konsantrasyonunun, NEAA ve MGKS ile korelasyonu.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parametreler | Zaman | r | p |
| Alanin (umol/L) | 0.gün | 0,22 | 0,32 |
| 3.gün | 0,19 | 0,49 |
| Taburcu günü | -0,52 | **0,05** |
| Arginin (umol/L) | 0.gün | -0,10 | 0,63 |
| 3.gün | 0,31 | 0,26 |
| Taburcu günü | 0,11 | 0,70 |
| Aspartik asit (umol/L) | 0.gün | 0,23 | 0,28 |
| 3.gün | 0,22 | 0,43 |
| Taburcu günü | -0,10 | 0,74 |
| Asparagin (umol/L) | 0.gün | -0,04 | 0,84 |
| 3.gün | 0,40 | 0,13 |
| Taburcu günü | -0,10 | 0,70 |
| Sistin (umol/L) | 0.gün | 0,27 | 0,21 |
| 3.gün | -0,34 | 0,21 |
| Taburcu günü | -0,36 | 0,20 |
| Glutamin (umol/L) | 0.gün | -0,08 | 0,70 |
| 3.gün | 0,05 | 0,84 |
| Taburcu günü | -,42 | 0,13 |
| Glutamik asit (umol/L) | 0.gün | 0,29 | 0,18 |
| 3.gün | 0,13 | 0,62 |
| Taburcu günü | -0,36 | 0,19 |
| Glisin (umol/L) | 0.gün | -0,08 | 0,70 |
| 3.gün | -0,16 | 0,56 |
| Taburcu günü | -0,53 | **0,05** |
| Prolin (umol/L) | 0.gün | -0,11 | 0,61 |
| 3.gün | -0,03 | 0,90 |
| Taburcu günü | -0,56 | **0,03** |
| Serin (umol/L) | 0.gün | -0,17 | 0,44 |
| 3.gün | 0,20 | 0,45 |
| Taburcu günü | -0,38 | 0,17 |
| Tirozin (umol/L) | 0.gün | 0,01 | 0,93 |
| 3.gün | 0,20 | 0,45 |
| Taburcu günü | -0,30 | 0,28 |
| MGKS | 0.gün | -0,08 | 0,70 |
| 3.gün | -0,13 | 0,65 |
| Taburcu günü | - | - |

MGKS ile NEAA ve CRP konsantrasyonu arasındaki korelasyon Tablo 16’da gösterilmiştir. Alanin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,62, p=0,001). Arginin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,59, p=0,003). Glisin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,40, p=0,05). Prolin 3.gün düzeyi ile MGKS arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,59, p=0,02). Serin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,46, p=0,02). Tirozin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-060, p=0,02).

**Tablo 16.** MGKS ile NEAA ve CRP'nin korelasyonu**.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parametreler | Zaman | r | p |
| Alanin (umol/L) | 0.gün | -0,62 | **0,001** |
| 3.gün | 0,36 | 0,17 |
| Taburcu günü | - | - |
| Arginin (umol/L) | 0.gün | -0,59 | **0,003** |
| 3.gün | -0,26 | -0,33 |
| Taburcu günü | - | - |
| Aspartik asit (umol/L) | 0.gün | -0,21 | 0,32 |
| 3.gün | 0,05 | 0,83 |
| Taburcu günü | - | - |
| Asparagin (umol/L) | 0.gün | -0,61 | 0,002 |
| 3.gün | -0,30 | 0,27 |
| Taburcu günü | - | - |
| Sistin (umol/L) | 0.gün | 0,0 | 0,99 |
| 3.gün | 0,04 | 0,87 |
| Taburcu günü | - | - |
| Glutamin (umol/L) | 0.gün | -0,31 | 0,14 |
| 3.gün | -0,07 | 0,78 |
| Taburcu günü | - | - |
| Glutamik asit (umol/L) | 0.gün | -0,34 | 0,10 |
| 3.gün | 0,16 | 0,55 |
| Taburcu günü | - | - |
| Glisin (umol/L) | 0.gün | -0,40 | **0,05** |
| 3.gün | 0,45 | 0,08 |
| Taburcu günü | - | **-** |
| Prolin (umol/L) | 0.gün | -0,33 | 0,12 |
| 3.gün | 0,59 | **0,02** |
| Taburcu günü | - | **-** |
| Serin (umol/L) | 0.gün | -0,46 | **0,02** |
| 3.gün | 0,36 | 0,18 |
| Taburcu günü | - | - |
| Tirozin (umol/L) | 0.gün | -0,60 | **0,02** |
| 3.gün | 0,10 | 0,55 |
| Taburcu günü | - | - |
| CRP (mg/L) | 0.gün | -0,08 | 0,70 |
| 3.gün | -0,13 | 0,65 |
| Taburcu günü | - | - |

## **4.7. ROC Analizi**

ROC analizi ile değerlendirilen MGKS, WBC, NEU, LYM ve CRP parametrelerinin cut-off, duyarlılık, özgüllük ve AUC değerleri Tablo 17’de verilmiştir.

MGKS 0. gün değeri için ROC analizi yapıldığında, AUC 0.813 olarak bulundu. Cut-off değeri 13,5 puan olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %58 olarak belirlendi (Şekil.13).

WBC 0. gün değeri için ROC analizi yapıldığında, AUC 0,741 olarak bulundu. Cut-off değeri 8,71x109/L olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %62 ve %72 olarak belirlendi.

LYM 0.gün değeri için ROC analizi yapıldığında, AUC 0,701 olarak bulundu. Cut-off değeri 1,54 x109/L olarak değerlendirildiğinde sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %50 ve %72 olarak belirlendi.

NEU 0.gün değeri için ROC analizi yapıldığında, AUC 0,759 olarak bulundu. Cut-off değeri 4,57 x109/L olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %56 ve %72 olarak belirlendi.

CRP 0.gün değeri için ROC analizi yapıldığında, AUC 0,543 olarak bulundu. Cut-off değeri 84,64 mg/L olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %86,7 ve %30 olarak belirlendi.

**Tablo 17.** ROC analizi.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametreler** | **AUC(95%CI)** | **Cut-off** | **Duyarlılık(%)** | **Özgüllük(%)** |
| WBC (x109/L) | 0,741 | 8,71 | %62 | %72 |
| LYM (x109/L) | 0,701 | 1,54 | %50 | %72 |
| NEU (x109/L) | 0,759 | 4,57 | %56 | %72 |
| CRP (mg/L) | 0,543 | 84,64 | %86,7 | %30 |
| MGKS | 0,813 | 13,5 | %75 | %58 |

metin, diyagram, çizgi, öykü gelişim çizgisi; kumpas; grafiğini çıkarma içeren bir resim

Yapay zeka tarafından oluşturulmuş içerik yanlış olabilir.

**Şekil 13.** MGKS ROC analizi grafiği.

# **5. TARTIŞMA**

CPV, dünya genelinde genç köpeklerde gastroenterit olgularına neden olan en önemli entero-patojenler arasındadır. Söz konusu enfeksiyon, her yaşta, cinsiyette ve ırktan köpeklerde görülebilmekle birlikte, en sık etkilenenler genellikle 6 hafta ile 6 ay arasındaki aşılanmamış yavru köpeklerdir (Tuteja ve Mondal, 2022). Literatürde yer alan bilgiler doğrultusunda bu çalışmaya dahil edilen hayvan materyali yalnızca 6 haftalık ila 6 aylık yaş aralığındaki köpeklerle sınırlandırılmıştır. Hastalığın en yaygın semptomları kusma, ishal, anoreksi, letarji ve ateştir (Lamm ve Rezabek, 2008; Goddard ve Leisewitz, 2010). İshalin görünümü yumuşaktan mukoide, sıvı ve hemorajik şekiller arasında değişmekte ve yeşil renkte olabilmektedir. Ayrıca, bağırsak mukozasının dökülmesi nedeniyle dışkı kırmızı jelatinimsi bir görünüme sahip olup, kötü kokuludur ( Mazzaferro, 2020; Mylonakis ve diğerleri, 2016; Tuteja ve diğerleri, 2022). Hastalığın farklı coğrafi bölgelerdeki mevsimselliği, köpeklerin bahar ve yaz aylarında enfeksiyona yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu ortaya koymuştur (Kalli ve diğerleri, 2010). Bu çalışmada parvoviral enteritis tanısı konulan köpeklerde, kusma, ishal, anoreksiya, letarji ve yüksek ateş gibi semptomlar gözlendi. Bu klinik bulgular literatürde yer alan bilgiler ile uyumlu bulundu. Bu çalışmada yer alan olguların büyük çoğunluğunun sonbahar ve ilkbahar aylarında başvurduğu belirlenmiş olup, elde edilen bulgular literatürle uyumludur.

CPV’de WBC genellikle düşük düzeyde seyretmekte olup, bazı vakalarda ciddi derecede lökopeni görülebilmektedir. Bu bulgunun, başta kemik iliği olmak üzere timus, lenf düğümleri ve dalak gibi diğer lenfoproliferatif organlardaki çeşitli lökosit tiplerinin hematopoetik progenitör hücrelerinin yıkımına atfedilebileceği ve bunun da iltihaplı gastrointestinal sistemdeki yoğun lökosit (özellikle nötrofiller) talebinin yetersiz telafisiyle sonuçlandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Şiddetli lökopenisi olan köpeklerdeki yüksek mortalite, büyük ölçüde septisemiye yol açabilecek ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı yüksek duyarlılıklarına bağlanabilir (Prittie, 2004). Nötrofiller köpek kanında en çok bulunan lökosit türüdür ve bakterilerin, mantarların, mayaların, alglerin, parazitlerin ve virüslerin yok edilmesinin yanı sıra antikora bağlı hücresel sitotoksisitenin indüksiyonundan sorumludur. Nötrofil sayısındaki bir değişiklik genellikle WBC sayısında bir değişiklikle sonuçlanmaktadır. CPV’de şiddetli nötropeni yalnızca virüsün doğrudan bir etkisi olarak kemik iliğindeki mitotik olarak aktif miyeloblastların yıkımına atfedilemez, aynı zamanda endotoksemi ve nötrofil marjinasyonuna yol açan olası sepsis ve bağırsak duvarından büyük miktarda nötrofil kaybı ile de ilişkili olabilir (Goddard ve diğerleri, 2008). Lenfositler sağlıklı köpeklerde ikinci en yaygın kan lökositidir ve humoral ve hücre aracılı bağışıklık yanıtlarının temel bileşenleridir (Kalli ve diğerleri, 2010).

CPV’de hemogram anormalliklerinin önemi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Chalifoux ve diğerleri (2021) yaptıkları çalışmada, başvuru sırasındaki segmente ve bant nötrofil sayıları için hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. Dominguez ve diğerleri (2023) yaptıkları çalışmada başvuru anındaki medyan total nötrofil sayısı, hayatta kalmayanlarda referans aralığının altında bulmuşlardır. Bununla birlikte, hayatta kalanlar ve hayatta kalmayanlar arasında hastaneye başvuru sırasında toplam nötrofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar ve hastaneye yatış süreleri ile de bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır. Goddard ve diğerleri (2008) belirgin lökopeni, lenfopeni, monositopeni ve eozinopeninin yanı sıra sola kaymanın olmamasının, tedavi başladıktan 24 saat sonra bile kötü prognoz göstergesi olabileceğini göstermiştir. Kalli ve diğerleri (2010) yaptıkları çalışmada başvuru sırasındaki lenfopeninin (<1.000/μL) hastanede yatış süresinin uzamasıyla anlamlı derecede ilişkili olduğu bulmuştur. Bu çalışmada hasta grubundaki hayvanların 3.gün WBC (p<0,001), NEU(p<0,001) ve LYM(p<0,05) değerleri kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hasta grubundaki bazı köpeklerde 0. gün değerlerinde lökositoz şekillendiği bazı köpeklerde ise normal sınırlar içerisinde kaldığı gözlendi. Hastalığın şiddeti ile ilerleyen günlerde lökopeni tablosu şekillendi. Hasta grubundaki bazı köpeklerde 0., 3. ve taburcu günleri de dahil olmak üzere şiddetli lenfopeni tablosunun şekillendiği gözlendi. Bu sonuçlar literatürde yer alan bilgiler ile uyumlu bulundu. Ölen köpeklerin NEU sayısı, sağ kalan köpeklere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p<0,05). Bu çalışmada WBC, LYM ve NEU sayılarının sağkalım üzerine prognostik değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen AUC değerleri, bu hematolojik parametrelerin sağ kalan ve kaybedilen olguların ayrımında belirli düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle NEU için hesaplanan AUC değeri, nötrofil sayısının prognoz belirlemede daha güçlü bir gösterge olabileceğine işaret etmektedir.

Anemi, CPV’de, özellikle şiddetli hastalığın ilerleyen aşamalarında sık görülen bir hematolojik bulgudur. Dolaşımdaki RBC yarı ömrünün, virüsün kemik iliğinde üretimi baskıladığı kısa süreye göre uzun olması nedeniyle, eritropoezin baskılanması olasılığı düşüktür. Hematokritin düşmesi, bağırsak kanaması ve rehidrasyon tedavisinin birleşiminden dolayı şekillenebilmektedir (Goddard ve Leisewitz, 2010). CPV ile enfekte köpeklerde RBC ve HCT değerlerine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla hasta grubu hayvanların değerlerinin düşük olduğu ortaya konmuştur (Castro ve diğerleri, 2013; Gülersoy ve Naseri, 2022). Bu çalışmada hasta grubundaki hayvanların HCT değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. 0.gün (p<0,05), 3.gün (p<0,01) ve taburcu günü (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hasta grubundaki hayvanların HCT değerleri günler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hasta grubundaki hayvanların taburcu günü RBC değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,001). Hasta grubundaki hayvanların 0.gün ve 3.gün RBC değerleri düşük olduğu tespit edildi fakat gruplar arası yapılan istatistik değerlendirmede anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Bu sonuçlar literatür bilgiler ile uyumlu bulundu.

C-reaktif protein (CRP), hem veteriner hekimliği hem de insan tıp alanlarında enflamasyon ve hastalık şiddetinin spesifik olmayan bir belirteci olarak hizmet eden pozitif bir akut faz proteinidir (Cagnasso ve diğerleri, 2023). CRP köpeklerde önemli bir pozitif akut faz proteinidir ve bu türdeki en hassas akut faz proteinidir (McClure ve diğerleri, 2013). Köpek CRP'si yaklaşık 100 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve her biri yaklaşık 20 kDa görünür moleküler ağırlığa sahip 5 alt birimden oluşmaktadır (Jasensky ve diğerleri, 2014). Çoğunlukla IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-α gibi sitokinlerin proinflamatuar uyarımından sonra üretilmektedir. CRP'nin kan konsantrasyonu, enflamatuar uyarandan sonraki 4-6 saat içinde önemli ölçüde değişir ve yaklaşık 24-48 saat sonra maksimum konsantrasyonuna ulaşır, bu da çoğu durumda doku travmasının fiziksel derecesini yansıtmaktadır (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022). Kocatürk ve diğerleri (2010) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, ortalama CRP konsantrasyonlarının parvoviral enteritli köpeklerde sağlıklı kontrol köpeklerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve hayatta kalamayan köpeklerde (ortalama: 180 mg/L) hayatta kalan köpeklere (ortalama: 130 mg/L) kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu çalışmada CRP'nin hayatta kalan köpekleri hayatta kalamayanlardan ayırmada seruloplazmin, haptoglobin veya albüminden daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Serum CRP konsantrasyonlarının 92,4 mg/L'nin üzerinde olması, hasta mortalitesini %91'lik bir duyarlılıkla öngörmüştür. McClure ve diğerleri (2013) tarafından yapılan ileriye dönük bir gözlemsel çalışmada, CRP'nin 79 müşteriye ait yavru köpekten oluşan bir grupta, kabulden 24 saat sonra doğal yollarla edinilmiş köpek parvoviral enteritinden kurtulan ve kurtulmayanları ayırt etmede orta derecede doğru olduğu (duyarlılık: %86,7; özgüllük %78,7) bulunmuştur. Bu doğruluk, kabulden 24 saat sonra 97,3 mg/L'lik bir kesme değerine dayanmaktadır ve alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi ve Youden indeksi hesaplamaları kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışma, CRP konsantrasyonunun köpek parvoviral enteriti olan yavru köpeklerde sonuçla ilişkili olduğunu gösterirken, CRP'nin tek başına ayırt edici yeteneğinin yavru köpeklerde sağkalımı tahmin etmede yetersiz olduğu bulunmuştur. Başbuğ ve diğerleri (2020), yaptıkları çalışmada parvoviral enteritisli sağ kalan ve kalmayan köpeklerde serum CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede (p<0.05) yüksek bulmuşlardır. CRP için cut-off değeri 120,5 mg/L olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %92,3 ve %54,0 olarak belirlenmiştir. Yaptığımız bu çalışmada da diğer yapılan çalışmalara paralel olarak CPV’li köpeklerde CRP düzeylerinin başvuru sırasında belirgin derecede arttığı gözlendi. Bu çalışmada, hasta grubundaki hayvanların 0.gün, 3.gün ve taburcu günleri CRP düzeyleri kontrol grubundaki hayvanlara göre düşük olduğu tespit edildi (p<0,001). Hasta grubundaki hayvanların CRP düzeyleri günler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). CRP için cut-off değeri 84,64 mg/L olarak değerlendirildiğinde, sağ kalanları sağ kalmayanlardan ayırmak için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %86,7 ve % 30 olarak belirlendi.

NEAA, bağışıklık yanıtlarını düzenlemektedir. Bu yanıtlar arasında T-hücre reseptörlerinin ekspresyonu; lenfosit çoğalması, sitokin ve antikor üretimi; makrofaj polarizasyonu, patojenlerin nitrik oksit, süperoksit anyonu ve H2O2 ile öldürülmesi; bağırsak mikrobiyotasının ve fonksiyonunun modülasyonu; ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi yer almaktadır (Tan ve diğerleri, 2009). NEAA'lar bağırsak hasarında faydalı roller oynamaktadır. NEAA eksikliği, bağırsak bariyerini ve bağırsak epitel hücrelerindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonlarını bozar, bu da mTOR yolu aracılığıyla koruyucu otofajiyi tetiklemektedir (Yang ve diğerleri, 2015). Köpeklerde inflamatuar bağırsak hastalığı ile ilgili yapılan başka bir çalışmada aminoasit konsantrasyonları incelenmiştir. İnflamatuar bağırsak hastalığı bulunan köpeklerde önemli ölçüde daha düşük plazma metiyonin, prolin, serin ve triptofan konsantrasyonları bulunmuştur ve plazma serin konsantrasyonu köpek kronik enteropati klinik aktivite indeksi skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Plazma serin konsantrasyonu, köpeklerde inflamatuar bağırsak hastalığının yeni bir biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür (Tamura ve diğerleri, 2019). Kritik hasta köpeklerde ve sağlıklı kontrollerde amino asit konsantrasyonlarını karşılaştırmak ve amino asitler, inflamasyon belirteçleri, hastalık şiddeti ve klinik sonuç arasındaki potansiyel ilişkileri araştırmak üzere bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 48 kritik hasta köpek ve 24 sağlıklı köpek dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda medyan CRP konsantrasyonları, kritik hasta köpeklerde kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (P < .001). Kritik hasta köpeklerde önemli ölçüde daha düşük konsantrasyonlarda alanin (P = .001), arginin (P < .001), sitrülin (P < .001), glisin (P < .001), metiyonin (P < .001), prolin (P < .001) ve serin (P = .001), ancak önemli ölçüde daha yüksek lizin konsantrasyonları (P = .02) ve fenilalanin (P < .001) çıkmıştır. Bu model, kritik hasta grubunda önemli ölçüde daha düşük bir Fischer oranı (P = .001) ile sonuçlanmıştır. Medyan SPI2 skoru hayatta kalan köpeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (P= .03). Arginin (P= .02), izolösin (P= .01), lösin (P= .04), serin (P= .04), valin (P= .04), total BCAA (P= .03) ve Fischer oranı (P= .03) konsantrasyonları hayatta kalanlarda hayatta kalmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Kritik hasta köpeklerde özellikle esansiyel olmayan amino asitlerin tükendiği belirlenmiştir (Chan ve diğerleri, 2009). Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında pediatrik yoğun bakım ünitesine (PICU) başvuran sepsisli hastalarda aminoasit profiline bakılmıştır. Yatıştan sonraki 1., 3. ve 7. günlerde serum örnekleri alınarak aminoasit analizi yapılmıştır. PICU'ya (S0) kabul edildikten sonra, çoğu amino asit seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük çıkmıştır. Üçüncü günde (S3), lizin ve treonin konsantrasyonları artarken, yedinci günde (S7), glisin, lizin, glutamik asit , prolin , treonin, aspartik asit , sitrülin ve treonin seviyeleri S0'a göre artmıştır. Tersine, alanin , valin , serin , lösin , arginin, triptofan , histidin ve aspartik asit konsantrasyonları, test edilen her üç noktada da sağlıklı normallerden daha düşük kalmıştır. Alanin sepsis tanısı için en etkili amino asit olarak tanımlanmıştır (Liu ve diğerleri, 2024). Sepsisli 35 insanın dahil edildiği bir çalışmada amino asit profili incelenmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabulden sonra takip eden 1, 3, 5, 7, 10 ve 14. günlerde örnek toplanmış ve 42 amino asidin serum konsantrasyonları ölçülmüştür. Sepsisli hastalarda amino asitlerin metabolik spektrumu dramatik bir şekilde değişmiştir. Hastalık daha da ilerledikçe veya kötü prognozla, farklı amino asitlerin seviyeleri zamanla yavaş yavaş artmış, azalmış veya dalgalanmıştır. Metiyonin ve sistein konsantrasyonları, sepsisin şiddeti kötüleştikçe veya hastanın kötü prognozu ile önemli ölçüde azalmıştır. Metiyonin, sistein serum konsantrasyonları, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) (r = -0.319) ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II (r = -0.325) skorları ile zayıf negatif korelasyonlar sergilemiştir. Sistin, metiyonin ve sistein düzeylerinin alıcı işletim karakteristik eğrileri ile hastalık prognozunu gösteren SOFA ve APACHE II skorları altındaki alanlar sırasıyla 0.623, 0.674, 0.678, 0.86 ve 0.857 olarak belirlenmiştir (Su ve diğerleri, 2015). Neonatal sepsiste 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için yeni bir metabolik model geliştirilmesi hedeflenmiştir. Ocak 2019'dan Aralık 2022'ye kadar Ganzhou Kadın ve Çocuk Sağlığı Hastanesi'nde yenidoğan sepsisinin klinik verileri retrospektif olarak analiz edilmiş, neonatal sepsis olguları sağkalım ve sağkalım olmayan gruplara ayrılmıştır. 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu risk faktörlerinden yola çıkılarak bir nomogram modeli geliştirilmiştir. Modelin dahili doğrulaması, 10 kat çapraz doğrulama kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 156 neonatal sepsis vakası dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, alanin (ALA), sitrülin (CIT), oktadekanoylkarnitin (C18) ve metiyonin (MET) neonatal sepsis 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tu ve diğerleri, 2025). Bu çalışmada alanin, asparagin, glutamin, glisin, prolin ve serin düzeylerinde azalma gözlendi. Hasta grubundaki hayvanların 3.gün alanin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,05). Hasta grubundaki hayvanların 3.gün ve taburcu günü asparagin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. 3.gün (p<0,01) ve taburcu günü (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hasta grubundaki hayvanların 3. ve taburcu günü glutamin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,05). Hasta grubundaki hayvanların 0.gün, 3.gün ve taburcu günü glisin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,001). Hasta grubundaki hayvanların glisin düzeyleri günler arasında da anlamlı bulundu (p<0,05). Hasta grubundaki hayvanların prolin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. 0.gün (p<0,001), 3.gün (p<0,001) ve taburcu günü (p<0,05) anlamlı bulundu. Hasta hayvanların prolin düzeyi günler arasında da anlamlı bulundu (p<0,05). Hasta grubundaki hayvanların serin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu. 0.gün (p<0,01), 3.gün (p<0,001) ve taburcu günü (p<0,05) anlamlı bulundu. Asparagin’in 3. gün düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=0.54, p=0.03). Sistin’in 3. gün düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı. Değerlendirilen esansiyel olmayan aminoasitlerin hayatta kalan ve kalmayan köpekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Alanin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,62, p=0,001). Arginin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,59, p=0,003). Glisin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,40, p=0,05). Prolin 3.gün düzeyi ile MGKS arasında pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=0,59, p=0,02). Serin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0,46, p=0,02). Tirozin 0.gün düzeyi ile MGKS arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptandı (r=-060, p=0,02). 3. günde prolin düzeyinin MGKS ile pozitif ve güçlü korelasyon göstermesi (r=0,59, p=0,02) iyileşme sürecinde prolinin doku onarımı ve kolajen üretimindeki rolünü desteklemektedir. Bu sonuçlar, kritik hasta köpeklerde aminoasit profil değişikliklerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren önceki literatürle uyumludur.

Bu çalışmanın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Öncelikle, hasta ve kontrol gruplarına dahil edilen birey sayısının sınırlı olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması ve gözlemsel bir tasarıma sahip olması, çevresel ve bireysel değişkenlerin kontrolünü güçleştirmiştir. Aminoasit düzeylerini etkileyebilecek beslenme durumu, hidrasyon seviyesi ve olası eşlik eden metabolik bozukluklar gibi faktörler standartlaştırılamamış, bu da sonuçlar üzerinde potansiyel etkiler oluşturmuştur. Örneklemeler yalnızca üç zaman noktasında (0. gün, 3. gün ve taburcu günü) yapılmış olup, daha sık aralıklarla yapılacak ölçümler metabolik değişimlerin dinamiğini daha iyi yansıtabilir.

# **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu bağlamda, bu çalışmada CPV’li köpeklerde NEAA düzeylerinin belirlenmesi, hospitalizasyon süresi boyunca (0., 3. ve taburcu günü) incelenmesi; bu parametrelerin MGKS, CRP ve hospitalizasyon süresiyle ilişkilerinin belirlenmesi; ayrıca sağ kalan ve ölen olgular arasındaki farklılıkların incelenerek prognostik değerlerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilecek verilerin, söz konusu aminoasitlerin hastalık sürecindeki potansiyel klinik önemini ortaya koyarak veteriner hekimlikte kullanılabilirliğine katkı sunması hedeflenmektedir.

Araştırma bulgularına göre, CPV’li köpeklerde glisin, prolin, serin, alanin, asparagin ve glutamin gibi esansiyel olmayan aminoasitlerin düzeyleri sağlıklı gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu düşüşler, özellikle hastalığın 3. ve taburcu gününde yapılan ölçümlerde daha belirgindir. Aminoasit düzeylerindeki azalma, enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamasyon, gastrointestinal epitel hasarı ve katabolik süreçlerle ilişkili olabilir. Özellikle glisin ve prolin düzeylerinin hem günler arasında hem de gruplar arası anlamlılık göstermesi, bu aminoasitlerin hastalık sürecinde önemli metabolik roller üstlenebileceğini düşündürmektedir.

Asparagin’in 3. gün düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunurken, sistinin düzeyleri ile hastanede kalış süresi arasında negatif yönde güçlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu aminoasitlerin hastalığın seyri ve klinik yönetimi açısından potansiyel prognostik belirteçler olabileceğini göstermektedir. MGKS ile aminoasit düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde; alanin, arginin, glisin, serin ve tirozin gibi aminoasitlerin negatif yönde anlamlı ilişkiler gösterdiği saptanmıştır. Buna karşın prolinin 3. gün düzeyi MGKS ile pozitif yönde güçlü bir ilişki göstermiş, bu da iyileşme sürecinde prolinin doku onarımı ve kolajen sentezi gibi rollerine işaret etmektedir.

Bu çalışma, CPV’li köpeklerde aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik öncü bir nitelik taşımaktadır. Bulguların daha geniş hasta popülasyonlarında ve farklı klinik şiddet düzeylerinde doğrulanması amacıyla çok merkezli, prospektif çalışmalar yapılması önerilmektedir. Aminoasit düzeylerinin hastalık prognozuna etkisinin daha detaylı incelenebilmesi için, bu parametrelerin immun yanıt, bağırsak bariyer fonksiyonları ve oksidatif stres göstergeleri ile değerlendirileceği bütüncül yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Elde edilen veriler, glisin, prolin ve serin gibi aminoasitlerin CPV’li köpeklerde destek tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilirliğini gündeme getirmektedir. Bu aminoasitlerin oral veya parenteral takviyesinin klinik seyre etkilerini araştıran deneysel çalışmalar yapılması faydalı olacaktır. Veteriner klinik pratikte, bu aminoasitlerin serum düzeylerinin hızlı ve güvenilir şekilde ölçülmesini sağlayacak biyokimyasal test sistemlerinin geliştirilmesi, teşhis ve prognoz değerlendirmelerinde önemli kolaylıklar sağlayabilir.

# **KAYNAKLAR**

Acciacca, R. A., Sullivan, L. A., Webb, T. L., Johnson, V., Dow, S. W. (2020). Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *30*(5), 525-533. doi:[10.1111/vec.12987](https://doi.org/10.1111/vec.12987)

Achamrah, N., Déchelotte, P., Coëffier, M. (2017). Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *20*(1), 86-91. doi:10.1097/MCO.0000000000000339

Albaz, A. Z., Sayed-Ahmed, M., Younis, E., Khodier, M. (2015). Investigation of the antiviral effect of acyclovir on canine parvovirus infection. *Pharmacy Pharmacology International Journal,* *2*(2), 14. doi:[10.15406/ppij.2015.02.00014](https://doi.org/10.15406/ppij.2015.02.00014)

Aliyu, M. B. (2024). Common viral diseases of dogs and cats. In *Introduction to Diseases, Diagnosis, and Management of Dogs and Cats* (pp. 533-558). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-443-18548-9.00036-6

Anastasio, J. D., Fletcher, D. J., Rozanski, E. A. (2014). Crystalloid fluid therapy. *Kirk’s Current Veterinary Therapy XV. 15th ed. St Louis, MO: Elsevier*, 2-7.

Armenise, A., Trerotoli, P., Cirone, F., De Nitto, A., De Sario, C., Bertazzolo, W., Decaro, N. (2019). Use of recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor to increase leukocyte count in dogs naturally infected by canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, *231*, 177-182. doi:10.1016/j.vetmic.2019.03.015

Arora, R., Malla, W. A., Tyagi, A., Mahajan, S., Sajjanar, B., Tiwari, A. K. (2021). Canine parvovirus and its non-structural gene 1 as oncolytic agents: mechanism of action and induction of anti-tumor immune response. *Frontiers in Oncology*, *11*, 648873. doi:10.3389/fonc.2021.648873

Arslan, H. H., Aksu, D. S., Terzi, G., Nisbet, C. (2012). Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Revue de médecine vétérinaire*, *2*(163), 55-9.

Baker, D. H., Czarnecki-Maulden, G. L. (1991). Comparative nutrition of cats and dogs. *Annual Review of Nutrition*, *11*(1), 239-263. doi:10.1146/annurev.nu.11.070191.001323

Başbuğ, O., Aydoğdu, U., Ağaoğlu, Z. T. (2020). Evaluation of c-reactive protein, albumin, neopterin, urokinase type plasminogen activator receptor and leukocyte levels as prognostic parameters in dogs with parvoviral enteritis. doi:10.30607/kvj.736869

Bell, S. (2024). A veterinary nurse's guide to the Modified Glasgow Coma Scale. *The Veterinary Nurse*, *15*(6), 242-246.

Bin, P., Liu, S., Chen, S., Zeng, Z., Huang, R., Yin, Y., Liu, G. (2017). The effect of aspartate supplementation on the microbial composition and innate immunity on mice. *Amino Acids*, *49*, 2045-2051. doi:10.1007/s00726-017-2467-5.

Bonagura, J. D., Twedt, D. C. (2008). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Boosinger, T. R., Rebar, A. H., DeNicola, D. B., Boon, G. D. (1982). Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. *Veterinary Pathology*, *19*(5), 558-561. doi:10.1177/030098588201900513

Brosnan, J. T., Brosnan, M. E. (2007). Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annual Review of Nutrition.*, *27*(1), 241-261. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621

Cagnasso, F., Borrelli, A., Bottero, E., Benvenuti, E., Ferriani, R., Marchetti, V., Gianella, P. (2023). Comparative evaluation of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio, serum albumin to globulin ratio and serum c-reactive protein to albumin ratio in dogs with inflammatory protein-losing enteropathy and healthy dogs. *Animals*, *13*(3), 484. doi:10.3390/ani13030484

Camargo, P. D., Ortolani, M. B. T., Uenaka, S. A., Motta, M. B., Braga, C. D. R., Santos, P. D., Alfieri, A. F. (2006). Evaluation of the therapeutic supplementation with commercial powder probiótic to puppies with hemorrhagic gastroenteritis.

Caraballo, C., Jaimes, F. (2019). Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *92*(4), 629.

Carr, E. L., Kelman, A., Wu, G. S., Gopaul, R., Senkevitch, E., Aghvanyan, A., Frauwirth, K. A. (2010). Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *The Journal of Immunology*, 185(2), 1037-1044. doi:10.4049/jimmunol.0903586

Castro, T. X., Rita de Cássia, N., Gonçalves, L. P., Costa, E. M., Marcello, G. C., Labarthe, N. V., Mendes-de-Almeida, F. (2013). Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis. *The Canadian Veterinary Journal*, *54*(9), 885.

Chan, D. L., Rozanski, E. A., Freeman, L. M. (2009). Relationship among plasma amino acids, C‐reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(3), 559-563. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0296.x

Chander, V., Chakravarti, S., Gupta, V., Nandi, S., Singh, M., Badasara, S. K., Gupta, V. K. (2016). Multiplex Amplification Refractory Mutation System PCR (ARMS-PCR) provides sequencing independent typing of canine parvovirus. *Infection, Genetics and Evolution*, *46*, 59-64. doi:10.1016/j.meegid.2016.10.024

Chen, S., Chen, N., Miao, B., Peng, J., Zhang, X., Chen, C., Tong, D. (2021). Coatomer protein COPƐ, a novel NS1-interacting protein, promotes the replication of Porcine Parvovirus via attenuation of the production of type I interferon*. Veterinary Microbiology,* 261, 109188. doi:10.1016/j.vetmic.2021.109188

Chih, A., Rudloff, E., Waldner, C., & Linklater, A. K. (2018). Incidence of hypochloremic metabolic alkalosis in dogs and cats with and without nasogastric tubes over a period of up to 36 hours in the intensive care unit. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *28*(3), 244-251. doi:10.1111/vec.12720

Choi, B. H., & Coloff, J. L. (2019). The diverse functions of non-essential amino acids in cancer. *Cancers*, *11*(5), 675. doi:10.3390/cancers11050675

Combs, J. A., & DeNicola, G. M. (2019). The non-essential amino acid cysteine becomes essential for tumor proliferation and survival. *Cancers*, *11*(5), 678. doi:10.3390/cancers11050678

Cotmore, S. F., Agbandje-McKenna, M., Chiorini, J. A., Mukha, D. V., Pintel, D. J., Qiu, J., Davison, A. J. (2014). The family parvoviridae. *Archives of Virology*, 159, 1239-1247. doi:10.1007/s00705-013-1914-1

Curthoys, N. P., Watford, M. (1995). Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annual Review of Nutrition*, *15*(1), 133-159. doi:10.1146/annurev.nu.15.070195.001025

D’Angelo, J. A., Dehlink, E., Platzer, B., Dwyer, P., Circu, M. L., Garay, J., Dickinson, B. L. (2010). The cystine/glutamate antiporter regulates dendritic cell differentiation and antigen presentation. *The Journal of Immunology,* *185*(6), 3217-3226. doi:10.4049/jimmunol.1001199

Dahl, N., Pigg, M., Ristoff, E., Gali, R., Carlsson, B., Mannervik, B., Board, P. (1997). Missense mutations in the human glutathione synthetase gene result in severe metabolic acidosis, 5-oxoprolinuria, hemolytic anemia and neurological dysfunction. *Human Molecular Genetics*, *6*(7), 1147-1152. doi:10.1093/hmg/6.7.1147

Dai, Z. L., Li, X. L., Xi, P. B., Zhang, J., Wu, G., Zhu, W. Y. (2013). L-Glutamine regulates amino acid utilization by intestinal bacteria. *Amino Acids*, *45*, 501-512. doi:10.1007/s00726-012-1264-4

Dai, Z. L., Li, X. L., Xi, P. B., Zhang, J., Wu, G., Zhu, W. Y. (2012). Regulatory role for L-arginine in the utilization of amino acids by pig small-intestinal bacteria. *Amino Acids*, *43*, 233-244. doi:10.1007/s00726-011-1067-z

Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., Shafford, H. (2013). 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of The American Animal Hospital Association*, *49*(3), 149-159. doi:10.5326/JAAHA-MS-5868

De Cramer, K. G. M., Stylianides, E., Van Vuuren, M. (2011). Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, *149*(1-2), 126-132. doi:10.1016/j.vetmic.2010.11.004

de Jonge, W. J., Kwikkers, K. L., te Velde, A. A., van Deventer, S. J., Nolte, M. A., Mebius, R. E., Lamers, W. H. (2002). Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. *The Journal of Clinical Investigation*, *110*(10), 1539-1548. doi:10.1172/JCI16143

De la Torre Duque, D. I., Mafla Quezada, E. C., Puga, B. M., Erazo Brito, L. V., Astolfi Ferreira, C. S., Piantino Ferreira, A. J. (2018). Molecular characterization of canine parvovirus variants (CPV-2a, CPV-2b, and CPV-2c) based on the VP2 gene in affected domestic dogs in Ecuador. doi:10.1186/s44149-023-00107-6 SHORT

Decaro, N., Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus—a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, *155*(1), 1-12. doi:10.1016/j.vetmic.2011.09.007

Decaro, N., Buonavoglia, C. B. V. R., Barrs, V. R. (2020). Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication?. *Veterinary Microbiology*, *247*, 108760. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108760

Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Elia, G., Martella, V., Lorusso, E., Buonavoglia, C. (2005). Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals*, *33*(4), 261-267. doi:10.1016/j.biologicals.2005.06.004

Desario, C., Decaro, N., Campolo, M., Cavalli, A., Cirone, F., Elia, G., Buonavoglia, C. (2005). Canine parvovirus infection: which diagnostic test for virus?. *Journal of Virological Methods*, *126*(1-2), 179-185. doi:10.1016/j.jviromet.2005.02.006

Duan, J., Yin, J., Ren, W., Liu, T., Cui, Z., Huang, X., Yin, Y. (2016). Dietary supplementation with L-glutamate and L-aspartate alleviates oxidative stress in weaned piglets challenged with hydrogen peroxide. *Amino Acids*, *48*, 53-64. doi:10.1007/s00726-015-2065-3

Eregowda, C. G., De, U. K., Singh, M., Prasad, H., Sarma, K., Roychoudhury, P., Behera, S. K. (2020). Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microbial Pathogenesis*, *149*, 104485. doi:10.1016/j.micpath.2020.104485

Faure, M., Mettraux, C., Moennoz, D., Godin, J. P., Vuichoud, J., Rochat, F., Corthésy-Theulaz, I. (2006). Specific amino acids increase mucin synthesis and microbiota in dextran sulfate sodium–treated rats. *The Journal of Nutrition*, *136*(6), 1558-1564. doi:10.1093/jn/136.6.1558

Field, C. J., Johnson, I., Pratt, V. C. (2000). Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *32*(7 Suppl), S377-88. doi:10.1097/00005768-200007001-00002

Ford, J., McEndaffer, L., Renshaw, R., Molesan, A., Kelly, K. (2017). Parvovirus infection is associated with myocarditis and myocardial fibrosis in young dogs. *Veterinary Pathology*, *54*(6), 964-971. doi:10.1177/03009858177253

Franěk, F., Šrámková, K. (1996). Protection of B lymphocyte hybridoma against starvation-induced apoptosis: survival-signal role of some amino acids. *Immunology Letters*, *52*(2-3), 139-144. doi:10.1016/0165-2478(96)02591-6

Fu, W. J., Haynes, T. E., Kohli, R., Hu, J., Shi, W., Spencer, T. E., Wu, G. (2005). Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *The Journal of Nutrition*, *135*(4), 714-721. doi:10.1093/jn/135.4.714

Ge, S., Zhang, X., Zhong, F., Liu, X., Zhang, X. (2021). Generation and evaluation of IgY-scFv based mimetics against canine parvovirus. *Veterinary Research*, *52*(1), 70.

Geiger R., Rieckmann J. C., Wolf T., et al. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. *Cell*. 2016;167(3):829–842.e13. doi:10.1016/j.cell.2016.09.031

Gerlach, M., Proksch, A. L., Dörfelt, R., Unterer, S., Hartmann, K. (2020). Therapie der kaninen Parvovirose–Übersicht und aktuelle Erkenntnisse. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, *48*(01), 26-37.

Giunti, M., Otto, C. M. (2008). Intraosseous catheterization. In *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 263-267). Saunders, Elsevier.

Goddard, A., Leisewitz, A. L. (2010). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *40*(6), 1041-1053. doi:10.1016/j.cvsm.2010.07.007

Goddard, A., Leisewitz, A. L., Christopher, M. M., Duncan, N. M., Becker, P. J. (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(2), 309-316. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0073.x

Gonuguntla, H. N., Surendra, K. S. N. L., Rana, S. K., Ponnanna, N. M., Subramanian, B. M., Sharma, G. K., Srinivasan, V. A. (2016). Detection and typing of CPV with real-time PCR and mini sequencing. *Advances in Animal and Veterinary Sciences 4*(4), 187-194. doi:10.14737/journal.aavs/2016/4.4.187.194

González‐Domínguez, A., Cristobal‐Verdejo, J. I., López‐Espinar, C., Fontela‐González, S., Vázquez, S., Justo‐Domínguez, J., Herrería‐Bustillo, V. J. (2024). Retrospective evaluation of hematological ratios in canine parvovirosis: 401 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *38*(1), 161-166. doi:10.1111/jvim.16972

Gülersoy, E., Naseri, A. (2022). Hematological status in septic or non septic dogs due to parvoviral enteritis. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *15*(1), 45-52. doi:10.47027/duvetfd.1100794

Hasan, M. M., Jalal, M. S., Bayzid, M., Sharif, M. A. M., Masuduzzaman, M. (2016). A comparative study on canine parvovirus infection of dog in Bangladesh and India. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, *14*(2), 237-241. doi:10.3329/bjvm.v14i2.31403

Heinze, C. R., Freeman, L. M., Martin, C. R., Power, M. L., Fascetti, A. J. (2014). Comparison of the nutrient composition of commercial dog milk replacers with that of dog milk. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *244*(12), 1413-1422.

Hematian, A., Sadeghifard, N., Mohebi, R., Taherikalani, M., Nasrolahi, A., Amraei, M., Ghafourian, S. (2016). Traditional and modern cell culture in virus diagnosis. *Osong Public Health and Research Perspectives*, *7*(2), 77-82. doi:10.1016/j.phrp.2015.11.011

Hosios, A. M., Hecht, V. C., Danai, L. V., Johnson, M. O., Rathmell, J. C., Steinhauser, M. L., Vander Heiden, M. G. (2016). Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells. *Developmental Cell*, *36*(5), 540-549. doi:10.1016/j.devcel.2016.02.012

Hou, Y., Wu, G. (2017). Nutritionally nonessential amino acids: a misnomer in nutritional sciences. *Advances in Nutrition*, *8*(1), 137. doi:10.3945/an.116.012971

Hou, Y., Yin, Y., Wu, G. (2015). Dietary essentiality of “nutritionally non-essential amino acids” for animals and humans. *Experimental Biology and Medicine*, *240*(8), 997-1007. doi:10.1177/1535370215587913

Houston, D. M., Ribble, C. S., Head, L. L. (1996). Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982–1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *208*(4), 542-546.

Huang, Z., Pan, Z., Yang, R., Bi, Y., Xiong, X. (2020). The canine gastrointestinal microbiota: early studies and research frontiers. *Gut Microbes*, *11*(4), 635-654. doi:10.1080/19490976.2019.1704142

Hurtado, A., Rueda, P., Nowicky, J., Sarraseca, J., Casal, J. I. (1996). Identification of domains in canine parvovirus VP2 essential for the assembly of virus-like particles. *Journal of Virology*, *70*(8), 5422-5429. doi:10.1128/jvi.70.8.5422-5429.1996

Jasensky, A. K., Bondzio, A., Murugaiyan, J., Siebert, U., Roesler, U., Kohn, B., Einspanier, R. (2014). Characterization of the native C-reactive protein (cCRP) and the corresponding liver mRNA in dogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *452*(3), 462-467. doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.090

Jiao, N., Wu, Z., Ji, Y., Wang, B., Dai, Z., Wu, G. (2015). L-Glutamate enhances barrier and antioxidative functions in intestinal porcine epithelial cells1, 2. *The Journal of Nutrition*, *145*(10), 2258-2264. doi:10.3945/jn.115.217661

Jobgen, W. S., Fried, S. K., Fu, W. J., Meininger, C. J., Wu, G. (2006). Regulatory role for the arginine–nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *17*(9), 571-588. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.12.001

Jobgen, W., Fu, W. J., Gao, H., Li, P., Meininger, C. J., Smith, S. B., Wu, G. (2009). High fat feeding and dietary L-arginine supplementation differentially regulate gene expression in rat white adipose tissue. *Amino Acids*, *37*, 187-198. doi:10.1007/s00726-009-0246-7

Judge, P. (2015). Management of the patient with canine parvovirus enteritis. *Veterinary Education*, *21*, 5-11.

Kalli, I., Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T., Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*, *89*(2), 174-178. doi:10.1016/j.rvsc.2010.02.013

Kalogianni, L., Polizopoulou, Z. S., Kazakos, G., Kontopoulou, K., Triantafyllou, E., Siarkou, V. I., Soubasis, N. (2022). The role of the sequential organ failure assessment score in evaluating the outcome in dogs with parvoviral enteritis. *Research in Veterinary Science*, *150*, 44-51. doi:10.1016/j.rvsc.2022.05.014

Kang, J. I., Park, N. Y., Cho, H. S. (2006). Detection of canine parvovirus in fecal samples using loop-mediated isothermal amplification. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *18*(1), 81-84. doi:10.1177/104063870601800111

Karner, C. M., Esen, E., Okunade, A. L., Patterson, B. W., Long, F. (2015). Increased glutamine catabolism mediates bone anabolism in response to WNT signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, *125*(2), 551-562. doi:10.1172/JCI78470

Kaur, G., Chandra, M., Dwivedi, P. N., Sharma, N. S. (2014). Antigenic typing of canine parvovirus using differential PCR. *Virusdisease*, *25*, 481-487. doi:10.1007/s13337-014-0232-x

Kim, C. J., Kovacs-Nolan, J., Yang, C., Archbold, T., Fan, M. Z., & Mine, Y. (2009). L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1790(10), 1161-1169. doi:10.1016/j.bbagen.2009.05.018

Klotz, D., Baumgärtner, W., Gerhauser, I. (2017). Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *191*, 80-93. doi:10.1016/j.vetimm.2017.08.006

Kocaturk, M. ., Tvarijonaviciute, A., Martinez‐Subiela, S., Tecles, F., Eralp, O., Yilmaz, Z. , Ceron, J. J. (2015). Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, *56*(2), 119-124. doi: [10.1111/jsap.12250](https://doi.org/10.1111/jsap.12250)

Kocaturk, M., Martinez, S., Eralp, O., Tvarijonaviciute, A., Ceron, J., Yilmaz, Z. (2010). Prognostic value of serum acute‐phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, *51*(9), 478-483. doi:10.1111/j.1748-5827.2010.00965.x

Kumar, M., Nandi, S., Chidri, S. (2010). Development of a polyclonal antibody-based AC-ELISA and its comparison with PCR for diagnosis of canine parvovirus infection. *Virologica Sinica*, *25*, 352-360. doi:10.1007/s12250-010-3132-x

Lamas, B., Vergnaud-Gauduchon, J., Goncalves-Mendes, N., Perche, O., Rossary, A., Vasson, M. P., Farges, M. C. (2012). Altered functions of natural killer cells in response to L-Arginine availability. *Cellular Immunology*, *280*(2), 182-190. doi:10.1016/j.cellimm.2012.11.018

Lambe, U., Guray, M., Bansal, N., Kumar, P., Joshi, V. G., Khatri, R., Prasad, G. (2016). Canine parvovirus-an insight into diagnostic aspect. *Journal of Experimental Biology*, *4*, 3S. doi:10.18006/2016.4(3S).279.290

Lamm, C. G., Rezabek, G. B. (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *38*(4), 837-850. doi:10.1016/j.cvsm.2008.03.008

Li, P., Wu, G. (2023). Amino acid nutrition and metabolism in domestic cats and dogs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, *14*(1), 19. doi:10.1186/s40104-022-00827-8

Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, S. W., Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98(2), 237-252. doi:10.1017/S000711450769936X

Li, S. F., Zhao, F. R., Shao, J. J., Xie, Y. L., Chang, H. Y., Zhang, Y. G. (2017). Interferon-omega: Current status in clinical applications. *International Immunopharmacology*, *52*, 253-260. doi:10.1016/j.intimp.2017.08.028

Li, X., Bazer, F. W., Gao, H., Jobgen, W., Johnson, G. A., Li, P., Wu, G. (2009). Amino acids and gaseous signaling. *Amino Acids*, *37*, 65-78. doi:10.1007/s00726-009-0264-5

Lin, C. N., Chiang, S. Y. (2016). Canine parvovirus type 2. *Canine Medicine—Recent Topics and Advanced Research; Kaoud, HAE, Ed*, 1-17. doi:10.5772/65801

Ling, M., Norris, J. M., Kelman, M., Ward, M. P. (2012). Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Veterinary Microbiology*, *158*(3-4), 280-290. doi:10.1016/j.vetmic.2012.02.034

Liu, T., Xu, Y., Hu, S., Feng, S., Zhang, H., Zhu, X., Wang, C. (2024). Alanine, a potential amino acid biomarker of pediatric sepsis: a pilot study in PICU. *Amino Acids*, *56*(1), 48.

Liu, Y., Hou, Y., Wang, G., Zheng, X., Hao, H. (2020). Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host–microbe interplay. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *31*(11), 818-834. doi:10.1016/j.tem.2020.02.012

Lobetti, R. G., Joubert, K. E., Picard, J., Carstens, J., Pretorius, E. (2002). Bacterial colonization of intravenous catheters in young dogs suspected to have parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *220*(9), 1321-1324. doi:10.2460/javma.2002.220.1321

Ma, X., Guo, Z., Zhang, Z., Li, X., Wang, X., Liu, Y., Wang, X. (2020). Ferulic acid isolated from propolis inhibits porcine parvovirus replication potentially through Bid-mediate apoptosis. *International Immunopharmacology*, *83*, 106379. doi:10.1016/j.intimp.2020.106379

Mahon, J. L., Rozanski, E. A., Paul, A. L. (2017). Prevalence of serum antibody titers against canine distemper virus and canine parvovirus in dogs hospitalized in an intensive care unit. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *250*(12), 1413-1418. doi:10.2460/javma.250.12.1413

Malin, K., Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-reactive protein as a diagnostic marker in dogs: a review. *Animals*, *12*(20), 2888. doi:10.3390/ani12202888

Mann, F. A., Boon, G. D., Wagner-Mann, C. C., Ruben, D. S., Harrington, D. P. (1998). Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *212*(9), 1398-1401.

Marc Rhoads, J., & Wu, G. (2009). Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino Acids*, *37*, 111-122. doi:10.1007/s00726-008-0225-4

Marquez, M., Boscan, P., Weir, H., Vogel, P., Twedt, D. C. (2015). Comparison of NK-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. *PLoS One*, *10*(10), e0140734. doi:10.1371/journal.pone.0140734

Martin, V., Najbar, W., Gueguen, S., Grousson, D., Eun, H. M., Lebreux, B., Aubert, A. (2002). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Veterinary Microbiology*, *89*(2-3), 115-127. doi:10.1016/S0378-1135(02)00173-6

Mazzaferro, E. M. (2020). Update on canine parvoviral enteritis. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*, *50*(6), 1307.

Mazzaferro, E. M., Rudloff, E., Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *12*(2), 113-124. doi:10.1046/j.1435-6935.2002.00025.x

McCaw, D. L., Hoskins, J. D., Greene, C. E. (2006). Infectious diseases of the dog and cat.

McClure, V., van Schoor, M., Thompson, P. N., Kjelgaard-Hansen, M., & Goddard, A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *243*(3), 361-366. doi:10.2460/javma.243.3.361

McKnight, J. R., Satterfield, M. C., Jobgen, W. S., Smith, S. B., Spencer, T. E., Meininger, C. J., Wu, G. (2010). Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. *Amino Acids*, *39*, 349-357. doi:10.1007/s00726-010-0598-z

Mila, H., Grellet, A., Desario, C., Feugier, A., Decaro, N., Buonavoglia, C., Chastant-Maillard, S. (2014). Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. *Journal of Nutritional Science*, *3*, e54.

Mila, H., Grellet, A., Mariani, C., Feugier, A., Guard, B., Suchodolski, J., Chastant‐Maillard, S. (2017). Natural and artificial hyperimmune solutions: Impact on health in puppies. *Reproduction in Domestic Animals*, *52*, 163-169. doi:10.1111/rda.12824

Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C. R., Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Veterinary Microbiology*, *180*(1-2), 59-64. doi:10.1016/j.vetmic.2015.08.002

Miranda, C., Thompson, G. (2016). Canine parvovirus in vaccinated dogs: a field study. *Veterinary Record*, *178*(16), 397-397. doi:10.1136/vr.103508

Miranda, C., Thompson, G. (2016). Canine parvovirus: the worldwide occurrence of antigenic variants. *Journal of General Virology*, *97*(9), 2043-2057. doi:10.1099/jgv.0.000540

Mittal, M., Chakravarti, S., Mohapatra, J. K., Chug, P. K., Dubey, R., Upmanuyu, V., Kanwar, N. S. (2014). Molecular typing of canine parvovirus strains circulating from 2008 to 2012 in an organized kennel in India reveals the possibility of vaccination failure. *Infection, Genetics and Evolution*, *23*, 1-6. Doi:10.1016/j.meegid.2014.01.015

Mochizuki, M., Hashimoto, M., Hajima, T., Takiguchi, M., Hashimoto, A., Une, Y., Carmichael, L. E. (2002). Virologic and serologic identification of minute virus of canines (canine parvovirus type 1) from dogs in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, *40*(11), 3993-3998. doi:10.1128/jcm.40.11.3993-3998.2002

Mohr, A. J., Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., Steiner, J. M., Ruaux, C. G., Williams, D. A. (2003). Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *17*(6), 791-798. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02516.x

Morris, J. G. (2002). Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. *Nutrition Research Reviews*, *15*(1), 153-168.

Muñoz, A. I., Vallejo-Castillo, L., Fragozo, A., Vázquez-Leyva, S., Pavón, L., Pérez-Sánchez, G., Pérez-Tapia, S. M. (2021). Increased survival in puppies affected by Canine Parvovirus type II using an immunomodulator as a therapeutic aid. *Scientific Reports*, *11*(1), 19864. doi:10.1038/s41598-021-99357-y

Muthuraj, P. G., Thomas, J., Verma, S., Sharma, C., Goswami, T. K., Singh, M. (2016). Usefulness of haemagglutination test for screening of canine parvovirus infection in dogs. doi:10.5958/0973-9149.2016.00025.3

Mylonakis, M. E., Kalli, I., Rallis, T. S. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 91-100. doi:10.2147/VMRR.S80971

Nandi, S., Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of Virology*, 21, 31-44. doi:10.1007/s13337-010-0007-y

Nappert, G., Dunphy, E., Ruben, D., Mann, F. A. (2002). Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enteritis. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *66*(1), 15.

Naveenkumar, V., Nag, B. S., Porteen, K., Varun, A., Rani, R. U., Sasikumar, S., Balasubramanyam, D. (2024). Utilization of Immunoglobulin Y (IgY) as Alternatives to Laboratory Animals in Human and Veterinary Medical Practice: A Review. *Agricultural Reviews*, *45*(4). doi:10.18805/ag.R-2479

Naveenkumar, V., Vijaya, M., Kannan, P., Nag, P. (2023). Evaluation of Immunoglobulin Y (IgY) in Canine Parvoviral Enteritis Infected Dogs. *The Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, *19*(1), 14. doi:10.48165/ijvsbt.19.1.04

Nelson, C. D., Minkkinen, E., Bergkvist, M., Hoelzer, K., Fisher, M., Bothner, B., Parrish, C. R. (2008). Detecting small changes and additional peptides in the canine parvovirus capsid structure. *Journal of Virology*, *82*(21), 10397-10407. doi:10.1128/jvi.00972-08

Newsholme, P., Curi, R., Curi, T. P., Murphy, C. J., Garcia, C., De Melo, M. P. (1999). Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(6), 316-324. doi:10.1016/S0955-2863(99)00022-4

Newsholme, P., Procopio, J., Lima, M. M. R., Pithon‐Curi, T. C., Curi, R. (2003). Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochemistry and Function*, 21(1), 1-9. doi:10.1002/cbf.1003

Oak, P. M., Mali, A. S., Chopade, A. R., Shukla, G. (2019). Phosphorimidate Derivatives of Acyclovir; Antiviral Activity Against Canine Parvovirus In Vitro. *bioRxiv*, 598177. doi:10.1101/598177

Oh, J. S., Ha, G. W., Cho, Y. S., Kim, M. J., An, D. J., Hwang, K. K., Song, D. S. (2006). One-step immunochromatography assay kit for detecting antibodies to canine parvovirus. *Clinical and Vaccine Immunology*, *13*(4), 520-524. doi:10.1128/CVI.13.4.520-524.2006

O'Toole, E., Miller, C. W., Wilson, B. A., Mathews, K. A., Davis, C., Sears, W. (2004). Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *225*(1), 58-64. doi:10.2460/javma.2004.225.58

Otto, C. M., Rieser, T. M., Brooks, M. B., Russell, M. W. (2000). Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *217*(10), 1500-1504. doi:10.2460/javma.2000.217.1500

Palmieri, E.M., Gonzalez-Cotto, M., Baseler, W.A., Davies, L.C., Ghesquie`re, B., Maio, N., Rice, C.M., Rouault, T.A., Cassel, T., Higashi, R.M.,. (2020). Nitric oxide orchestrates metabolic rewiring inM1 macrophagesbytar geting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase. *Nature Communications 11*, 698. doi:10.1038/s41467-020-14433-7

Panda, D., Patra, R. C., Nandi, S., Swarup, D. (2009). Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Research in Veterinary Science*, *86*(1), 36-42. doi:10.1016/j.rvsc.2008.05.008

Park, J. S., Guevarra, R. B., Kim, B. R., Lee, J. H., Lee, S. H., Cho, J. H., Kim, H. B. (2019). Intestinal microbial dysbiosis in Beagles naturally infected with canine parvovirus. doi:10.4014/jmb.1901.01047

Parthiban, S., Mukhopadhyay, H. K., Antony, P. X., Pillai, R. M. (2010). Molecular typing of canine parvovirus occurring in Pondicherry by multiplex PCR and PCR–RFLP. *Indian Journal of Virology*, *21*, 86-89. doi:10.1007/s13337-010-0011-2

Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(2), 707-711. doi:10.1111/jvim.15072

Potgieter, L. N., Jones, J. B., Patton, C. S., Webb-Martin, T. A. (1981). Experimental parvovirus infection in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, *45*(3), 212.

Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *14*(3), 167-176. doi:10.1111/j.1534-6935.2004.04020.x

Qi, S., Zhao, J., Guo, D., & Sun, D. (2020). A mini-review on the epidemiology of canine parvovirus in China. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*, 5. doi:10.3389/fvets.2020.00005

Raj, J. M., Mukhopadhyay, H. K., Thanislass, J., Antony, P. X., Pillai, R. M. (2010). Isolation, molecular characterization and phylogenetic analysis of canine parvovirus. *Infection, Genetics and Evolution*, *10*(8), 1237-1241. doi:10.1016/j.meegid.2010.08.005

Reeds, P. J. (2000). Dispensable and indispensable amino acids for humans. *The Journal of Nutrition*, *130*(7), 1835S-1840S. doi:10.1093/jn/130.7.1835S

Ren, W., Liu, G., Chen, S., Yin, Y. (2017). L-arginine and inflammatory bowel diseases (IBD). *L-Arginine in Clinical Nutrition*, 331-342.

Rhoads, J. M., Liu, Y., Niu, X., Surendran, S., Wu, G. (2008). Arginine Stimulates cdx2-Transformed Intestinal Epithelial Cell Migration via a Mechanism Requiring Both Nitric Oxide and Phosphorylation of p70 S6 Kinase1. *The Journal of nutrition*, *138*(9), 1652-1657. doi:10.1093/jn/138.9.1652

Riedl, M., Truyen, U., Reese, S., Hartmann, K. (2015). Prevalence of antibodies to canine parvovirus and reaction to vaccination in client‐owned, healthy dogs. *Veterinary Record*, *177*(23), 597-597. doi:10.1136/vr.103271

Ripanti, D., Dino, G., Piovano, G., Farca, A. M. (2012). Application of the sequential organ failure assessment score to predict outcome in critically ill dogs: preliminary results. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, *154*(8), 325. doi:10.1024/0036-7281/a000356

Robles, H. V., Ochoa, K. F. C., Nava, P., Olivares, A. S., Shibayama, M., Schnoor, M. (2017). Analyzing beneficial effects of nutritional supplements on intestinal epithelial barrier functions during experimental colitis. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (119), 55095. doi:10.3791/55095

Rodriguez, A. E., Ducker, G. S., Billingham, L. K., Martinez, C. A., Mainolfi, N., Suri, V., Chandel, N. S. (2019). Serine metabolism supports macrophage IL-1β production. *Cell Metabolism*, *29*(4), 1003-1011. doi:10.1016/j.cmet.2019.01.014

San Gabriel, A., Uneyama, H. (2013). Amino acid sensing in the gastrointestinal tract. *Amino Acids*, *45*(3), 451-461. doi:10.1007/s00726-012-1371-2

Savigny, M. R., Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *20*(1), 132-142. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x

Schmitz, S. S. (2021). Value of probiotics in canine and feline gastroenterology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *51*(1), 171-217. doi:10.1016/j.cvsm.2020.09.011

Schoeman, J. P., Goddard, A., Leisewitz, A. L. (2013). Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *New Zealand Veterinary Journal*, *61*(4), 217-222. doi:10.1080/00480169.2013.776451

Schwartz, D., Green, B., Carmichael, L. E., Parrish, C. R. (2002). The canine minute virus (minute virus of canines) is a distinct parvovirus that is most similar to bovine parvovirus. *Virology*, *302*(2), 219-223. doi:10.1006/viro.2002.1674

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, *315*(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Singh, M., Manikandan, R., De, U. K., Chander, V., Paul, B. R., Ramakrishnan, S., Maramreddy, D. (2022). Canine Parvovirus-2: An emerging threat to young pets. In *Recent Advances in Canine Medicine*. doi:10.5772/intechopen.104846

Song, Z. H., Tong, G., Xiao, K., Jiao, L. F., Ke, Y. L., Hu, C. H. (2016). L-Cysteine protects intestinal integrity, attenuates intestinal inflammation and oxidant stress, and modulates NF-κB and Nrf2 pathways in weaned piglets after LPS challenge. *Innate Immunity*, *22*(3), 152-161. doi:10.1177/1753425916632303

Stuckey, D. J., Anthony, D. C., Lowe, J. P., Miller, J., Palm, W. M., Styles, P., Sibson, N. R. (2005). Detection of the inhibitory neurotransmitter GABA in macrophages by magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Leukocyte Biology*, *78*(2), 393-400. doi:10.1189/jlb.1203604

Su, L., Li, H., Xie, A., Liu, D., Rao, W., Lan, L., Xie, L. (2015). Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *Public Library of Science*, *10*(4), e0121933. doi:10.1371/journal.pone.0121933

Sykes, J. E. (2013). Canine parvovirus infections and other viral enteritides. *Canine and Feline Infectious Diseases*, *141*. doi:10.1016/B978-1-4377-0795-3.00014-4

Tagorti, G. (2018). Prevalence of canine parvovirus infection in Grand Tunis, Tunisia. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, *5*(1), 93-97.

Tamura, Y. U., Ohta, H., Kagawa, Y., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., Takiguchi, M. (2019). Plasma amino acid profiles in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(4), 1602-1607. doi:10.1111/jvim.15525

Tan, B., Yin, Y., Liu, Z., Li, X., Xu, H., Kong, X., Wu, G. (2009). Dietary L-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs. *Amino Acids*, *37*, 169-175. doi:10.1007/s00726-008-0148-0

Taylor, R. W., Palagiri, A. V. (2007). Central venous catheterization. *Critical Care Medicine*, *35*(5), 1390-1396. doi:10.1097/01.CCM.0000260241.80346.1B

Tenne, R., Sullivan, L. A., Contreras, E. T., Olea-Popelka, F., Twedt, D. C., Fankhauser, J., ... Lappin, M. R. (2016). Palatability and clinical effects of an oral recuperation fluid during the recovery of dogs with suspected parvoviral enteritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, *31*(2), 68-72. doi:10.1053/j.tcam.2016.08.001

Ti, H., Zhuang, Z., Yu, Q., Wang, S. (2021). Progress of plant medicine derived extracts and alkaloids on modulating viral infections and inflammation. *Drug Design, Development and Therapy*, 1385-1408. doi:10.2147/DDDT.S299120

Tian, J., Lu, Y., Zhang, H., Chau, C. H., Dang, H. N., Kaufman, D. L. (2004). γ-Aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model. *the Journal of Immunology*, *173*(8), 5298-5304. doi:10.4049/jimmunol.173.8.5298

Trumbo, P., Schlicker, S., Yates, A. A., Poos, M. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.(Commentary). *Journal of The American Dietetic Association*, *102*(11), 1621-1631. doi:10.1016/s0002-8223(02)90346-9

Truyen, U., Agbandje, M., Parrish, C. R. (1994). Characterization of the feline host range and a specific epitope of feline panleukopenia virus. *Virology*, *200*(2), 494-503. doi:10.1006/viro.1994.1212

Tu, X., Chen, J., Liu, W. (2025). Development and internal validation of a metabolism-related model for predicting 30-day mortality in neonatal sepsis. *BMC Infectious Diseases*, *25*(1), 121. doi:10.1186/s12879-025-10527-z

Tuteja, D., Banu, K., Mondal, B. (2022). Canine parvovirology–A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *82*, 101765. doi:10.1016/j.cimid.2022.101765

Wang, H., Zhang, C., Wu, G., Sun, Y., Wang, B., He, B., Wu, Z. (2015). Glutamine enhances tight junction protein expression and modulates corticotropin-releasing factor signaling in the jejunum of weanling piglets. *The Journal of Nutrition*, *145*(1), 25-31. doi:10.3945/jn.114.202515

Wang, J., Chen, L., Li, P., Li, X., Zhou, H., Wang, F., Wu, G. (2008). Gene Expression Is Altered in Piglet Small Intestine by Weaning and Dietary Glutamine Supplementation. *The Journal of Nutrition*, *138*(6), 1025-1032. doi:10.1093/jn/138.6.1025

Wang, J., Wu, Z., Li, D., Li, N., Dindot, S. V., Satterfield, M. C., Wu, G. (2012). Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxidants & Redox Signaling*, *17*(2), 282-301. doi:10.1089/ars.2011.4381

Wang, W., Wu, Z., Lin, G., Hu, S., Wang, B., Dai, Z., Wu, G. (2014). Glycine stimulates protein synthesis and inhibits oxidative stress in pig small intestinal epithelial cells. *The Journal of Nutrition*, *144*(10), 1540-1548. doi:10.3945/jn.114.194001

Weber Jr, F. L., Friedman, D. W., Fresard, K. M. (1988). Ammonia production from intraluminal amino acids in canine jejunum. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *254*(2), G264-G268. doi:10.1152/ajpgi.1988.254.2.G264

Weiss, D. J., Rashid, J. (1998). The sepsis‐coagulant axis: A review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *12*(5), 317-324. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02129.x

Willeford, B. V., Shapiro‐Dunlap, T., Willeford, K. O. (2017). Serum derived transfer factor stimulates the innate immune system to improve survival traits in high risk pathogen scenarios. *Drug Development Research*, *78*(5), 189-195. doi:10.1002/ddr.21392

Wu, G. (1998). Amino acid metabolism in the small intestine. *Trends Comp Biochem Physiol*, *4*(500), 39-74.

Wu, G. (2010). Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Advances in Nutrition*, *1*(1), 31-37. doi:10.3945/an.110.1008

Wu, G. (2021). Amino acids: biochemistry and nutrition. CRC press.

Wu, G., Brosnan, J. T. (1992). Macrophages can convert citrulline into arginine. *Biochemical Journal*, *281*(1), 45-48. doi:10.1042/bj2810045

Wu, G., Meininger, C. J. (2002). Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annual Review of Nutrition*, *22*(1), 61-86. doi:10.1146/annurev.nutr.22.110901.145329

Wu, G., Bazer, F. W., Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Kim, S. W., Knabe, D. A., ... & Spencer, T. E. (2011). Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*, *40*, 1053-1063. doi:10.1007/s00726-010-0715-z

Wu, G., Bazer, F. W., Dai, Z., Li, D., Wang, J., & Wu, Z. (2014). Amino acid nutrition in animals: protein synthesis and beyond. *Annual Review of Animal Biosciences*, *2*(1), 387-417. doi:10.1146/annurev-animal-022513-114113

Wu, G., Morris Jr, S. M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*, *336*(1), 1-17. doi:10.1042/bj3360001

Wu, X., Zhang, Y., Liu, Z., Li, T. J., Yin, Y. L. (2012). Effects of oral supplementation with glutamate or combination of glutamate and N-carbamylglutamate on intestinal mucosa morphology and epithelium cell proliferation in weanling piglets. *Journal of Animal Science*, *90*(suppl\_4), 337-339. doi:10.2527/jas.53752

Wu, Z., Satterfield, M. C., Bazer, F. W.,Wu, G. (2012). Regulation of brown adipose tissue development and white fat reduction by L-arginine. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *15*(6), 529-538. doi:10.1097/MCO.0b013e3283595cff

Yan, Z., Garg, S. K., Kipnis, J., Banerjee, R. (2009). Extracellular redox modulation by regulatory T cells. *Nature Chemical Biology*, *5*(10), 721-723. doi:10.1038/nchembio.212

Yang, Y., Li, W., Sun, Y., Han, F., Hu, C. A. A.,Wu, Z. (2015). Amino acid deprivation disrupts barrier function and induces protective autophagy in intestinal porcine epithelial cells. *Amino Acids*, *47*, 2177-2184. doi:10.1007/s00726-014-1844-6

Yao, K., Yin, Y. L., Chu, W., Liu, Z., Deng, D., Li, T., Wu, G. (2008). Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. *The Journal of Nutrition*, *138*(5), 867-872. doi:10.1093/jn/138.5.867

Yilmaz, Z., Senturk, S. (2007). Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, *48*(11), 643-650. doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00391.x

Yu, Y. M., Wagner, D. A., Tredget, E. E., Walaszewski, J. A., Burke, J. F., & Young, V. R. (1990). Quantitative role of splanchnic region in leucine metabolism: L-[1-13C, 15N] leucine and substrate balance studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *259*(1), E36-E51. doi:10.1152/ajpendo.1990.259.1.E36

Zhao, H., Wang, J., Jiang, Y., Cheng, Y., Lin, P., Zhu, H., & Cheng, S. (2017). Typing of canine parvovirus strains circulating in North‐East China. *Transboundary and Emerging Diseases*, *64*(2), 495-503. doi:10.1111/tbed.12390

Zhou, H., Su, X., Lin, L., Zhang, J., Qi, Q., Guo, F., Yang, B. (2019). Inhibitory effects of antiviral drug candidates on canine parvovirus in F81 cells. *Viruses*, *11*(8), 742. doi:10.3390/v11080742

Zhuang, L., Ji, Y., Tian, P., Wang, K., Kou, C., Gu, N., Zhang, Y. (2019). Polymerase chain reaction combined with fluorescent lateral flow immunoassay based on magnetic purification for rapid detection of canine parvovirus 2. *BMC Veterinary Research*, *15*, 1-13. doi:10.1186/s12917-019-1774-3