



**KANIN DİSTEMPERİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL  
KULLANIMININ KLİNİK BULGULAR, HEMATOLOJİK  
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE VİRAL  
SAÇILIM ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şükrü DEĞİRMENÇAY**  
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı**  
Doç. Dr. M. Sinan AKTAŞ

**Doktora Tezi-2017**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANIN DİSTEMPERİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL  
KULLANIMININ KLİNİK BULGULAR, HEMATOLOJİK  
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE VİRAL  
SAÇILIM ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şükrü DEĞİRMENÇAY**

**Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. M. Sinan AKTAŞ**

**ERZURUM  
2017**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KANİN DİSTEMPERİN TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL  
KULLANIMININ KLİNİK BULGULAR, HEMATOLOJİK VE  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE VİRAL SAÇILIM  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şükrü DEĞİRMENÇAY**

**Tez Savunma Tarihi** : 05.12.2017

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. M. Sinan AKTAŞ (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Başak HANEDAN (Atatürk Üniversitesi)


**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. M. Özkan TİMURKAN (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. Serkal GAZYAĞCI (Kırıkkale Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. İlker ÇAMKERTEN (Aksaray Üniversitesi)

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
**Prof. Dr. Mehtap TAN**  
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi**  
**ERZURUM - 2017**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Kanin Distemper .....	4
2.1.1. Etiyoloji .....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Patogenez .....	8
2.1.4. Klinik Bulgular .....	11
2.1.5. Hematolojik Bulgular .....	16
2.1.6. Biyokimyasal Bulgular .....	18
2.1.7. Patolojik Bulgular .....	19
2.1.8. Tanı .....	21
2.1.9. Tedavi .....	27
2.1.10. Koruma ve Kontrol .....	34
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>36</b>
3.1. Hayvan Materyallerinin Seçimi .....	36
3.1.1. Grupların Oluşturulması .....	38
3.2. Klinik Muayene .....	38
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması .....	40

3.4. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi .....	40
3.5. Virolojik Analizler .....	41
3.5.1. İmmunokromatografik test .....	41
3.5.2. RT-PZR testi .....	41
3.6. Tedavi Protokolü.....	43
3.7. İstatistiksel Analiz.....	44
3.8. Kullanılan Alet ve Cihazlar .....	44
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>45</b>
4.1. Klinik Bulgular .....	45
4.2. Hematolojik Bulgular .....	58
4.3. Biyokimyasal Bulgular .....	79
4.4. Virolojik Bulgular.....	109
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>114</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>142</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>145</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>178</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>178</b>
<b>EK-2. HASTA TAKİP FORMU .....</b>	<b>179</b>
<b>EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>181</b>

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca tek bir kelime dahi olsa öğreten veya öğrenmeme vesile olan hocalarıma hepsine teşekkürü bir borç bilirim. Doktora eğitim sürecimin 3 yılında bana danışmanlık yapan sayın hocam Prof. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR'a ve sonraki dönemde danışmanlığımı yürüten ve bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ'a şükranlarımı sunarım

Doktora eğitimime katkıda bulunan Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, sayın hocalarıma anabilim dalımız öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Akın KIRBAŞ'a, Doç. Dr. Başak HANEDAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Nergis ULAŞ'a ve Viroloji anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN'a teşekkür ederim. Lisans eğitimimin 3. ve 4. sınıf yaz tatillerini hayvan hastanesinde staj yaparak geçirdiğim ve kendisinden çok şey öğrendiğim ve doktora eğitimim boyunca bana her türlü katkıyı sunan ve tezimin biyokimyasal analizlerini gerçekleştiren Veteriner İç Hastalıkları uzmanı Dr. Göksel BAYRAMLI'ya teşekkür ederim. Tezimin virolojik analizlerini yapan Viroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN ve Araş. Gör. Gülizar ACAR'a çok teşekkür ederim. Tez çalışmamın uygulama aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen kardeşim Abdullah DEĞİRMENÇAY'a, arkadaşlarım Mustafa BİLGİN'e, Oğuz Kaan TÜREDİ'ye, Hüseyin KÖŞŞEKOĞLU'na, Araş Gör. K. Emre YANAR'a, Araş Gör. Selim ÇOMAKLI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN'a ve ayrıca yardım eden fakülte öğrencilerimizin hepsine teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analizlerinde bana yardım eden Prof. Dr. Mehmet Suphi ÖZÇOMAK ve Prof. Dr. Canan AKTAŞ hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Son olarak beni bugünlere getiren ve benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen canım aileme çok teşekkür ederim. Bu süreçte çok defa yalnız bırakıp ihmal ettiğim sevgili eşime ve bir tanecik kızıma desteklerinden, anlayışlarından ve sabırlarından dolayı çok teşekkür ederim.

**Şükrü DEĞİRMENÇAY**

## ÖZET

### **Kanin Distemperin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Klinik Bulgular, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler ve Viral Saçılım Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Kanin distemper dünyada ve ülkemizde özellikle aşısız yavru köpeklerde yaygın olarak görülen viral bir hastalıktır. Spesifik bir tedavisi olmayıp, klinik olarak doğal enfekte köpeklerde tedavide antiviral kullanımı ile ilgili çalışma sayısı da yok denecek kadar azdır. Bu nedenle bu çalışmada kanin distemper'in tedavisinde klasik sağaltıma ilave olarak kullanılan antivirallerin klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile viral saçılım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada 24 distemperli ve 6 sağlıklı olmak üzere toplam 30 köpek kullanıldı. Kesin tanı PZR testi ile yapıldı. Distemper'li köpekler 6'şarlı 4 gruba ayrıldı. A grubundaki köpeklere 10 gün süreyle klasik tedavi (ringer laktat+dekstroz+% 0.9 NaCl, amoksisilin+klavulanik asit) uygulandı. A+R grubundaki köpeklere 10 gün süreyle klasik tedaviye ilave olarak 30 mg/kg dozda ribavirin uygulandı. A+P grubundaki köpeklere 10 gün süreyle klasik tedaviye ilave olarak 10 mg/kg dozda proanthocyanidin uygulandı. A+R+P grubundaki köpeklere ise 10 gün süreyle klasik tedaviye ilave olarak 30 mg/kg dozda ribavirin ve 10 mg/kg dozda proanthocyanidin uygulandı. Çalışma gruplarındaki köpeklerden tedavinin 0., 3., 7. ve 10. günlerinde kan ve swap örnekleri alındı ve semptomlar ayrıntılı olarak kaydedildi. Gruplarda 0., 3., 7. ve 10. günlerde klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve 0., 7. ve 10. günlerde ve tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde ise viral saçılım değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam klinik iyileşme skorları sırasıyla A+P (182), A+R (188), A (244) ve A+R+P (349) olarak bulundu. En iyi klinik iyileşme proanthocyanidin uygulanan A+P grubunda belirlendi. Tedavi öncesi ve süresince tüm gruplarda lenfosit sayılarında düşüklük dikkati çekti. Tüm gruplarda tedavi süresince eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerde sayısal azalmalar saptandı. A+P grubunda total lökosit ve nötrofil sayılarında önemli artış belirlendi. A+R grubunda ise total lökosit, nötrofil ve monosit sayılarında azalma oldu. Grupların hepsinde tedavi öncesi ve tedavi süresince albümin düzeylerinde bir azalma belirlendi. A+R ve A+P gruplarında kreatinin düzeyinde artma, kolesterol düzeyinde ise azalma olduğu görüldü. Tedavinin 7. gününde swap ve lökosit örneklerinde en fazla CDV Ag negatif saptanan grup A+R grubu oldu. Tedavi sonrası 10. günde sadece A+R ve A+P gruplarındaki 2'şer köpekte viral saçılımın olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Kanin distemperin tedavisinde klasik sağaltıma ilave olarak kullanılan ribavirin ve proanthocyanidin uygulamalarının klinik bulguların şiddetini, mortaliteyi ve viral saçılımı azaltarak hayatta kalma oranlarını artırdığı belirlendi. Klinik skor, hematolojik ve biyokimyasal bulgular ve hayatta kalma oranları bakımından en iyi sonuç proanthocyanidin uygulanan grupta elde edilirken viral saçılım bulguları dikkate alındığında en iyi sonuç ribavirin uygulanan grupta elde edildi. Ribavirin ve proanthocyanidin kullanımının kanin distemperin tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu anlaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Antiviral, kanin distemper virüs, proanthocyanidin, ribavirin

## ABSTRACT

### **The Evaluation of the Effects of Use of Antiviral for the Treatment of Canine Distemper on the Clinical Findings, Hematologic and Biochemical Parameters and Viral Shedding**

**Aim:** Canine distemper is a viral disease which is particularly and commonly seen in unvaccinated dogs in Turkey and the World. Specifically, there is not a treatment and even the number of clinical studies about the use of antiviral for the treatment of naturally infected dogs is quite scarce. Therefore, in this study, it is aimed to evaluate the effects of use of antiviral for the treatment of canine distemper on the clinical findings, hematologic and biochemical parameters and viral shedding besides the classical treatment for the treatment of canine distemper.

**Material and Method:** In this study, a total of 30 dogs (24 distemper-infected dogs and 6 healthy dogs) were used. Final diagnosis was made with the PZR test. Distemper-infected dogs were grouped into 4 groups consisting of 6 dogs. For the dogs in group A, the classical treatment (ringer lactate-dextrose-0.9% NaCl -amoxicillin-clavulanic acid) was applied for 10 days. For the dogs in group A+R, in addition to the classical treatment, a dose of 30 mg/kg ribavirin was applied for 10 days. The dogs in group A+P were treated with a dose of 10 mg/kg of proanthocyanidin as well as the classical treatment for 10 days. Besides the classical treatment, a dose of 30 mg/kg ribavirin and 10 mg/kg proanthocyanidin was applied to the dogs in group A+R+P for 10 days. A sample of blood and swap was taken from all the dogs in each group on the 0<sup>th</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days during treatment and the symptoms were recorded in detail. The clinical findings, hematologic and biochemical parameters were evaluated according to the samples obtained on the 0<sup>th</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days during treatment and the viral shedding is evaluated on the 0<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days during treatment and 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of post-treatment.

**Results:** The scores of total clinical recovery was found respectively A+P (182), A+R (188), A (244) and A+R+P (349). The best clinical recovery was observed in the dogs of A+P group which were treated with proanthocyanidin. During the pre-treatment and treatment, the lowness in the number of lymphocyte in all groups was remarkable. In all groups, during the pre-treatment and treatment, there was a decrease in the levels of erythrocyte, hemoglobin, and hematocrit. In A+P group, a significant rise in the numbers of total leucocyte and neutrophil was identified. On the contrary, a decline in the numbers of total leucocyte, neutrophil and monocyte was observed in group A+R. In all groups, during pre-treatment and treatment, a decrease in the albumin level was detected. A rise in the level of creatine and a fall in the level of cholesterol were seen in the groups of A+R and A+P. On the 7<sup>th</sup> day of the treatment, the highest CDV Ag negative was detected in the group A+R in the samples of blood and swap. On the 10<sup>th</sup> day of post-treatment, a viral shedding was observed in only two dogs of each A+R and A+P groups.

**Conclusion:** In the treatment of canine distemper, in addition to the classical treatment, it is observed that the use of ribavirin and proanthocyanidin helps decreasing the severity of clinical findings, mortality, and viral shedding and increasing the survival rate. By means of clinical score, hematologic and biochemical findings and the survival rate, the best outcome was obtained in the group which was treated with proanthocyanidin. On the other hand, by means of viral shedding, the best outcome was detected in the group which was treated with ribavirin. It is concluded that the use of ribavirin and proanthocyanidin in the treatment of canine distemper has positive effects.

**Key Words :** Antiviral, canine distemper virus, proanthocyanidin, ribavirin

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALB</b>	: Albümin
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfotaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>AMY</b>	: Amilaz
<b>BAS</b>	: Bazofil
<b>BDV</b>	: Borna disease virus
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CDV</b>	: Canine distemper virus
<b>CHOL</b>	: Kolesterol
<b>CK</b>	: Kreatinin kinaz
<b>CK-MB</b>	: Kreatinin kinaz-MB
<b>CPiV</b>	: Canine parainfluenza virus
<b>CPV</b>	: Canine parvovirüs
<b>CREA</b>	: Kreatinin
<b>Direkt-FAT</b>	: Direkt floresan antikor testi
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EICAR</b>	: 5-ethynyl-1-b-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay
<b>EOS</b>	: Eozinofil
<b>fl</b>	: Femtolitre

<b>F</b>	: Füzyon proteini
<b>FCV</b>	: Feline calicivirus
<b>FCV/F9</b>	: Feline calicivirus F9 suşu
<b>FCoV</b>	: Feline coronavirus
<b>FeLV</b>	: Feline leukemia virus
<b>FHV-1</b>	: Feline herpes virus
<b>FIV</b>	: Feline immunodeficiency virus
<b>g</b>	: Gram
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transferaz
<b>GLOB</b>	: Globülin
<b>H</b>	: Hemaglütinin
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virus
<b>IC</b>	: İmmünokromatografi
<b>IF</b>	: İmmünfloresans
<b>IFA</b>	: İndirekt floresan antikor testi
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IFN- <math>\alpha</math></b>	: İnterferon alfa
<b>Ig-G</b>	: İmmünglobülin G
<b>Ig-M</b>	: İmmünglobülin M
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri
<b>KCS</b>	: Keratokonjunktivitis sicca
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>L</b>	: Büyük protein

<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>M</b>	: Matriks proteini
<b>MCV</b>	: Ortalama eritrosit hacmi
<b>MCH</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı
<b>MCHC</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>MON</b>	: Monosit
<b>MS</b>	: Multiple sclerosis
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>N</b>	: Nükleokapsid proteini
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>ODE</b>	: Old dog encephalitis
<b>P</b>	: Fosfor
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PA2</b>	: Proanthocyanidin A2
<b>PBS</b>	: Phosphate buffer saline
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>PVRL-4</b>	: Poliovirus-receptor-like-4
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RBC</b>	: Eritrosit
<b>RBV</b>	: Ribavirin
<b>RNP</b>	: Ribonükleoprotein kompleksi

<b>RT-PZR</b>	: Reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RT-nPZR</b>	: Reverse transkripsiyon-nested-polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SEM</b>	: Standart hata
<b>SLAM</b>	: Sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekülü
<b>TP</b>	: Total protein
<b>TRIG</b>	: Trigliserid
<b>WBC</b>	: Total lökosit sayısı
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>µl</b>	: Mikrolitre

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Morbillivirüsler ve etkiledikleri hayvan türleri .....	5
<b>Şekil 2.2.</b> Canine distemper virus'un yapısı .....	6
<b>Şekil 2.3.</b> Serömüköz burun akıntısı ve gözlerde hafif çapaklanma .....	12
<b>Şekil 3.1.</b> Mukopurulent burun akıntısı ve CDV-Ag pozitif test kiti görünümü.....	36
<b>Şekil 3.2.</b> Mukopurulent burun akıntısı ve göz kapakları çevresinde çapaklanma görünümü .....	37
<b>Şekil 3.3.</b> İrinli gözyaşı akıntısı görünümü.....	37
<b>Şekil 4.1.</b> Grupların ortalama canlı ağırlık değişimleri .....	46
<b>Şekil 4.2.</b> A+R+P grubunda; A: 1 no'lu köpekte tedavinin 7. gününde görülen mukopurulent burun akıntısı, B: 4 no'lu köpekte 7. günde görülen kanlı ishal. ....	53
<b>Şekil 4.3.</b> A: A grubunda 4 no'lu hayvanda gözyaşı akıntısı, gözde çapaklanma ve burun akıntısı, B: 3 no'lu köpekte tedavinin 7. günü oluşan barsak prolapsusu. ....	54
<b>Şekil 4.4.</b> A: A+R grubunda 2 no'lu köpekte sulu sarı ishal, B: enamel ve dentin hipoplazisi ve dişlerde sallanma. ....	54
<b>Şekil 4.5.</b> A: A+R grubunda 3 no'lu köpekte tedavi öncesi mukopurulent burun akıntısı ve gözde hafif çapaklanma, B: Tedavinin 10. günü azalmış burun akıntısı, artmış gözde çapaklanma. ....	55
<b>Şekil 4.6.</b> A: A+R grubunda 6 no'lu hayvanda tedavi öncesi, B: Tedavinin 10. günü saptanan gözde çapaklanma. ....	55
<b>Şekil 4.7.</b> A: A+P grubunda 5 no'lu köpekte sulu sarı ishal, B: Orta şiddette dehidrasyon ve letarji. ....	56

<b>Şekil 4.8.</b> A+P grubunda 3 no'lu köpekte tedavinin 9. gününde oluşan barsak prolapsusu. ....	56
<b>Şekil 4.8.</b> Gruplarda tedavi süresince hayatta kalma oranları. ....	57
<b>Şekil 4.9.</b> Grupların ortalama total lökosit değerleri. ....	59
<b>Şekil 4.10.</b> Grupların ortalama lenfosit değerleri. ....	61
<b>Şekil 4.11.</b> Grupların ortalama nötrofil değerleri. ....	62
<b>Şekil 4.12.</b> Grupların ortalama monosit değerleri. ....	64
<b>Şekil 4.13.</b> Grupların ortalama eozinofil değerleri. ....	66
<b>Şekil 4.14.</b> Grupların ortalama bazofil değerleri. ....	66
<b>Şekil 4.15.</b> Grupların ortalama eritrosit değerleri. ....	69
<b>Şekil 4.16.</b> Grupların ortalama hemoglobin konsantrasyonları. ....	70
<b>Şekil 4.17.</b> Grupların ortalama hematokrit yüzdeleri. ....	72
<b>Şekil 4.18.</b> Grupların ortalama eritrosit hacmi değerleri. ....	74
<b>Şekil 4.19.</b> Grupların ortalama eritrosit hemoglobin miktarı değerleri. ....	74
<b>Şekil 4.20.</b> Grupların ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değerleri. ....	75
<b>Şekil 4.21.</b> Grupların ortalama trombosit değerleri. ....	78
<b>Şekil 4.22.</b> Grupların ortalama ALT değerleri. ....	80
<b>Şekil 4.23.</b> Grupların ortalama AST değerleri. ....	81
<b>Şekil 4.24.</b> Grupların ortalama GGT değerleri. ....	81
<b>Şekil 4.25.</b> Grupların ortalama ALP değerleri. ....	82
<b>Şekil 4.26.</b> Grupların ortalama CK değerleri. ....	84
<b>Şekil 4.27.</b> Grupların ortalama CK-MB değerleri. ....	85
<b>Şekil 4.28.</b> Grupların ortalama CREA değerleri. ....	89
<b>Şekil 4.29.</b> Grupların ortalama BUN değerleri. ....	90
<b>Şekil 4.30.</b> Grupların ortalama CHOL değerleri. ....	92

<b>Şekil 4.31.</b> Grupların ortalama TRIG değerleri.....	93
<b>Şekil 4.32.</b> Grupların ortalama GLİKOZ değerleri. ....	95
<b>Şekil 4.33.</b> Grupların ortalama AMY değerleri.....	97
<b>Şekil 4.34.</b> Grupların ortalama albümin değerleri. ....	99
<b>Şekil 4.35.</b> Grupların ortalama total protein değerleri.....	101
<b>Şekil 4.36.</b> Grupların ortalama globülin değerleri.....	102
<b>Şekil 4. 37.</b> Grupların ortalama kalsiyum değerleri.....	105
<b>Şekil 4.38.</b> Grupların ortalama fosfor değerleri.....	106
<b>Şekil 4.39.</b> Grupların ortalama magnezyum değerleri.....	107
<b>Şekil 4.40.</b> Grupların ortalama Ca:P oran değerleri. ....	107
<b>Şekil 4.46.</b> Hızlı test kiti ile göz ve burun swabı örneklerinde CDV Ag pozitif görünümü .....	109
<b>Şekil 4.47.</b> PZR ürünlerinin, Trebbien ve ark. çalışmasındaki Zhao2010fwd ve Bolt1997rev primerleri ile yapılan ve 654 bp ürün büyüklüğü oluşturulan jel görüntüsü.....	109

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 3. 1.</b> Çalışma grupları ve uygulanan tedaviler .....	38
<b>Tablo 3.2.</b> Klinik bulgu skor değerleri .....	39
<b>Tablo 4. 1.</b> Gruplardaki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri.....	45
<b>Tablo 4.2.</b> Klinik bulguların tedavi süresince grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalardaki değişimleri.....	47
<b>Tablo 4.3.</b> A grubundaki hayvanların klinik skorları.....	49
<b>Tablo 4.4.</b> A+R grubundaki hayvanların klinik skorları .....	50
<b>Tablo 4.5.</b> A+P grubundaki hayvanların klinik skorları .....	51
<b>Tablo 4.6.</b> A+R+P grubundaki hayvanların klinik skorları .....	52
<b>Tablo 4.7.</b> Grupların tedavi günlerine ait klinik skor değerleri.....	57
<b>Tablo 4.8.</b> Gruplardaki ortalama lökosit verilerinin karşılaştırılması .....	67
<b>Tablo 4.9.</b> Gruplardaki ortalama eritrosit değerlerinin karşılaştırılması.....	76
<b>Tablo 4.10.</b> Gruplardaki ortalama trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	78
<b>Tablo 4.11.</b> Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	87
<b>Tablo 4.12.</b> Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	96
<b>Tablo 4.13.</b> Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	104
<b>Tablo 4.14.</b> Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.....	108
<b>Tablo 4.15.</b> A grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.....	112
<b>Tablo 4.16.</b> A+R grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.....	112
<b>Tablo 4.17.</b> A+P grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.....	113

**Tablo 4.18.** A+R+P grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi..... 113



# 1. GİRİŞ

Kanin distemper köpeklerde dünya çapında görülen, multisistemik ve ölümcül olabilen, *paramyxoviridae* familyasından *morbillivirüs* genusuna ait canine distemper virus'un (CDV) neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır.<sup>1, 2</sup> Kanin distemper, köpek gençlik hastalığı, distemper, staupe, distemper syndrom, distemper complex, paradistemper, maladie de jeunesse, maladie de jeun age, febris catarrhalis et nervosa canum, maladie de carre' ve laidlaw and dunkin disease" olarak çeşitli isimler almıştır.<sup>3</sup>

Canine distemper virus (CDV) tek sarmallı, linear, negatif polariteli RNA genomuna sahip zarflı bir virüstur.<sup>4</sup> Kızamık ve sığır vebası virüsü ile yakın ilişkisi bulunmaktadır.<sup>1</sup> CDV duyarlı hayvanlar arasında kolayca bulaşmakta ve enfeksiyonun en önemli rezervuarını köpekler oluşturmaktadır.<sup>5</sup> Hastalık köpeklerin dışında birçok yabancı hayvan türünde de görülmektedir.<sup>6</sup> Vahşi köpekler, dingolar, gelincikler de hastalık rezervuarı olmalarına rağmen köpekler ve gelincikler CDV'ye duyarlı tek evcil hayvan türleridir.<sup>7-9</sup> Klinik belirtilerin çeşitliliği türler arasında benzerdir ancak gelincikler enfeksiyona ve şiddetli hastalık tablosunun oluşmasına daha duyarlıdır.<sup>10-12</sup> CDV farklı karnivor türleri için sürekli bir tehdit unsuru olması ve yaygın bir şekilde diğer yabancı hayvanlarda da salgınlara yol açması bakımından yakın zamanda 'Carnivore Distemper Virus' olarak yeniden isimlendirilmesi önerilmiştir.<sup>13</sup>

Klinik bulgular esasen solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi ile ilgilidir.<sup>6</sup> Ancak klinik bulgular virüs suşuna, konakçı hayvanın immün durumuna ve eş zamanlı seyreden diğer viral ve bakteriyel enfeksiyonların mevcudiyetine göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak hastalıktan en çok etkilenen köpekler aşılanmamış, uygun olmayan şekilde aşılanmış, immün bir anneden kolostrum alamamış, immün sistemi baskılanmış ve enfeksiyona maruz kalmış olanlardır.<sup>14</sup> Her

yaştaki köpek hastalığına duyarlı olmakla birlikte 3-6 aylık yaştaki köpekler hastalığına daha çok duyarlıdır.<sup>8, 15</sup>

Kanin distemper'li köpeklerin birçoğunda subklinik enfeksiyon oluşurken çok azında hızlı progresif enfeksiyon ve ardından ölüm şekillenir.<sup>7</sup> Virüs enfeksiyonunun akut fazı sırasında dışkı, tükürük, idrar, konjunktival ve nazal eksudatlar ile çevreye saçılır.<sup>6</sup> Bu fazda kutanöz döküntü, seröz burun ve gözyaşı akıntısı, konjunktivitis ve iştahsızlık başta olmak üzere gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları ile takip eden ve çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve nörolojik bozukluklar ile komplike çeşitli klinik bulgular oluşur.<sup>16</sup> Sinirsel bulgular çeşitli ve ilerleyici olup<sup>17</sup> miyoklonus, nistagmus, ataksi, postürel reaksiyon bozuklukları ve tetraparesis veya plejiyi içerir.<sup>18-20</sup> Hastalıkta transplasental bulaşma olduğu da bildirilmiştir ancak bulaşmada yaygın bir enfeksiyon yolu değildir.<sup>7, 21</sup>

Tedavide genel olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonları sınırlandırmak, sıvı dengesini desteklemek ve nörolojik belirtileri kontrol etmeyi amaçlayan semptomatik ve destekleyici yöntemler kullanılır. Bu yöntemler geniş spektrumlu antibiyotikler, dengeli elektrolit solüsyonları, parenteral beslenme, antipiretik ilaçlar, analjezikler, antikonvülzanlar ve iyi bir bakımdır.<sup>22</sup> Ayrıca immunglobulinleri içeren immun sistem aktivatörleri de kanin distemper enfeksiyonlarının önleminde kullanılmaktadır.<sup>23</sup>

Attenüe canlı veya rekombinant aşılarla yapılan aşılamaların CDV'ye karşı 3 yıla kadar bir bağışıklık cevabı oluşturduğu belirlenmiştir.<sup>7, 24, 25</sup> Hastalık her ne kadar canlı attenüe aşılarla kontrol altına alınsa da kanin distemper salgınları hala dünya çapında yaygın olarak görülmektedir.<sup>8</sup>

Yaygın bir aşılama rağmen kanin distemper'in tedavisinde spesifik antiviral ilaçların olmaması CDV'nin evcil köpeklerin en önemli patojenlerinden biri olarak kalmasını mümkün kılmaktadır.<sup>26</sup> Paramyxoviridae ailesinin çeşitli üyelerine karşı

bilinen antiviral etkili, ticari olarak mevcut kullanılmış tek bileşik ribavirin molekuludur.<sup>27-29</sup> Ancak son yıllarda birtakım antiviraller (ribavirin,<sup>30</sup> interferon alfa, ribavirin+ interferon alfa kombinasyonu,<sup>31</sup> ve EICAR<sup>32</sup>) ve antiviral etkisi olan bitki turevli ilaç (proanthocyanidin A2<sup>33, 34</sup>) kanin distemperin tedavisinde in-vitro olarak kullanılmıştır. Doğal veya deneysel olarak CDV ile enfekte kopeklerde klinik olarak antivirallerin kullanıldığı çalışma sayısı çok sınırlıdır.<sup>30</sup>

Bu tez çalışmasında aşısız, CDV ile doğal olarak enfekte olmuş ve hastalığın sinirsel formunda olmayan 24 adet kopekte 10 gün boyunca klasik tedaviye ilave olarak ribavirin, proanthocyanidin ve ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonu kullanılmıştır. Bu kombinasyonun tedavinin 0., 3., 7. ve 10. günlerinde klinik bulgulara, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisi ve tedavinin 0., 7. ve 10. günlerinde ve tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde ise viral saçılım üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanin Distemper

Kanin distemper hastalığı evcil ve yabani köpeklerin yanı sıra diğer karada ve suda yaşayan karnivorları da etkileyen oldukça bulaşıcı, multisistemik ve genellikle ölümcül seyreden viral bir hastalıktır.<sup>34</sup>

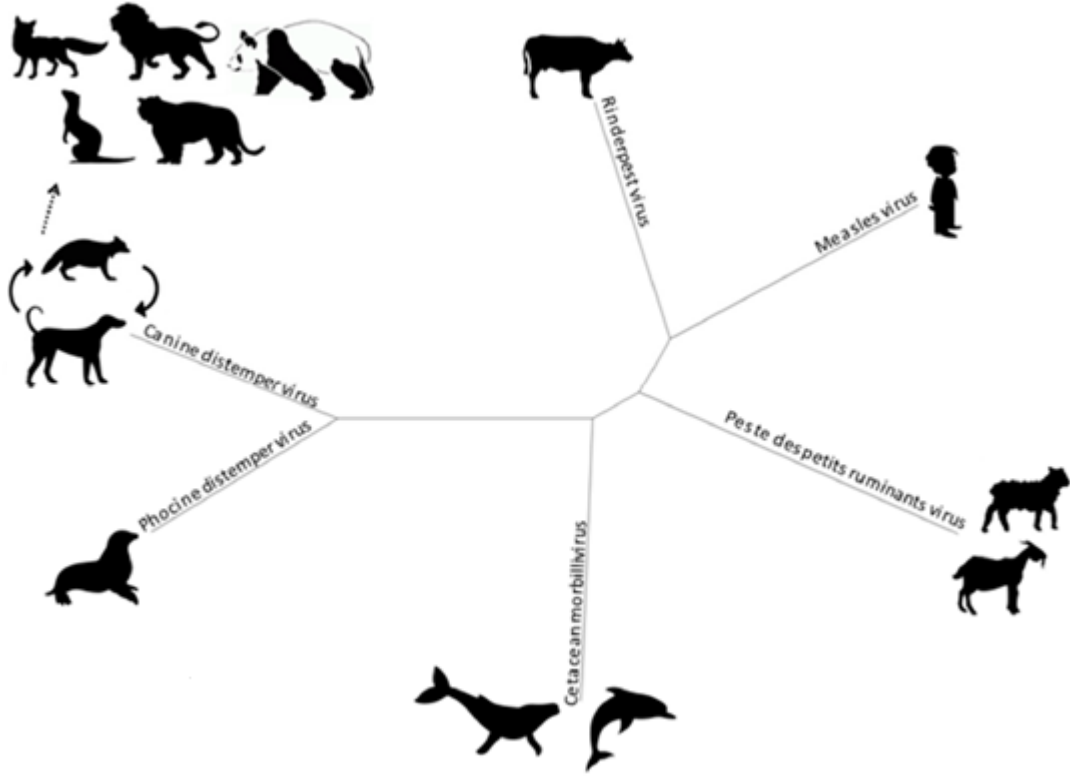
#### 2.1.1. Etiyoloji

Canine distemper virus, Mononegavirales takımında bulunan *Paramyxoviridae* familyasının *Morbilivirus* genusundadır.<sup>5</sup> CDV diğer morbilivirüs genusunda yer alan virüslerle de yakından ilişkili olup bunlar insan ve insan olmayan primatların kızamık virüsü (measles virus, MV), sığır, domuz, keçi, koyun, manda, antilop, zürafa ve afrika domuzunun sığır vebası virüsü (rinderpest virus, RPV), keçi, koyun, ceylan ve dağ keçisinin peste des petits ruminant virus'u (PPRV), fokların phocine distemper virus'u (PDV), yunusların cetacean distemper virus'u (CMV) ile at, insan ve yarasaların equine morbilivirus'u (EMV) dur.<sup>35,36</sup>

Canine distemper virus, Ailuridae (küçük ve dev pandalar), Felidae (çita, aslan, jaguar, margay, kaplan, kedi ve oselo), Hyaenidae (sırtlan), Mustelidae (dağ gelinciği, vizon, kokarca, sansar, porsuk), Procyonidae (rakun, koati ve kinkaju), Viverridae (fossa, kuyruksüren, misk kedisi, linsang, binturong ve genet) ve Ursidae (ay) aileleri dahil olmak üzere diğer memelileri de enfekte ettiği bildirilmiştir<sup>35,37</sup> (Şekil 2.1)

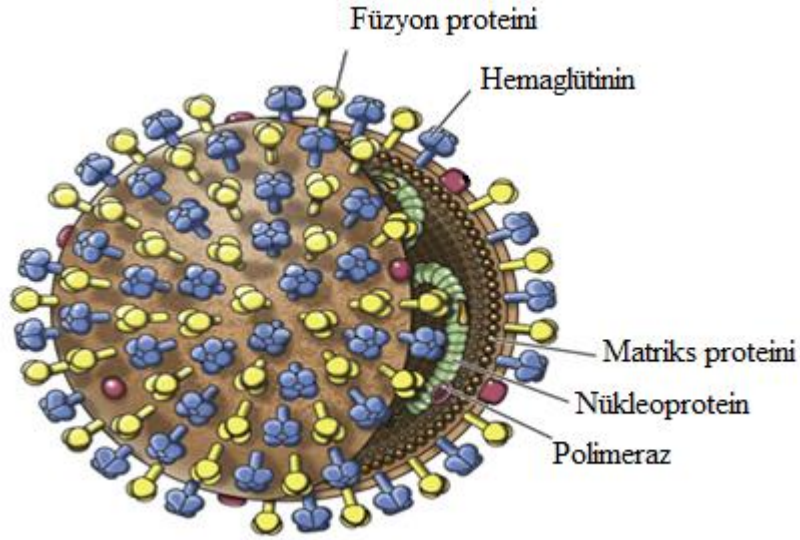
Canine distemper virus, altı yapısal (nükleokapsid (N), matriks (M), füzyon (F), hemaglutinin (H), fosfo-(P) ve büyük (L) proteinler) ve iki yapısal olmayan (C ve V proteinler) proteinleri kodlayan segmentsiz, tek sarmallı, negatif polariteli, RNA genomu içeren zarflı bir virüsdür.<sup>38</sup> (Şekil 2.2) F ve H glikoproteinlerini içeren lipid zarf M proteinlerini kaplamıştır. Viral genomik RNA, N proteini tarafından kapsüllenir ve P ve

L proteinleri ile birlikte tomurcuklanma süreci boyunca viral zarf tarafından çevrelenen ribonükleoprotein kompleksini (RNP) oluşturur.<sup>39</sup>



Şekil 2.1. Morbillivirüsler ve etkiledikleri hayvan türleri<sup>40</sup>

Yüzey glikoproteinlerinden H proteini konakçı hücreye viral ataçmenden sorumlu iken, F proteini viral partikül ile konakçı hücre membranı arasındaki füzyona aracılık etmekten ve virüsün bir hücreden başka bir hücreye geçmesi için gerekli mekanizmadan sorumludur.<sup>41, 42</sup> M proteini, viral olgunlaşma sırasında yüzey glikoproteinleri olan F ve H proteinleri ile içte bulunan N proteinini birbirine bağlar.<sup>1</sup> Virüsün hücreden tomurcuklanma ile çıkmasında görev alır.<sup>43</sup> N proteini viral RNA'nın korunmasından sorumludur.<sup>41</sup> Viral replikasyonda ve transkripsiyonda da görev almaktadır.<sup>44</sup> P ve L proteinleri fonksiyonel bir polimeraz kompleksi oluştururlar ve viral RNA'nın replikasyonundan sorumludurlar.



**Şekil 2.2.** Canine distemper virus'un yapısı<sup>7</sup>

P proteini ayrıca yapısal olmayan C ve V proteinlerini kodlar.<sup>41</sup> C ve V proteinleri enfeksiyonun şekillenmesinde ve viral replikasyonda rol oynarlar.<sup>45</sup> Virüs bağlandıktan sonra konakçı hücrenin sitoplazmasında çoğalır ve birçok hücre tipinde intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyonlar bulunur.<sup>46</sup>

Canine distemper virus (CDV) oda sıcaklığında nispeten kararsızdır. Özellikle ultraviyole ışınlar, ısıya ve kurumaya duyarlıdır.<sup>47</sup> 50-60 °C'den daha yüksek sıcaklıklarda 30 dakika içinde inaktif olabilmektedir.<sup>48</sup> Donma sıcaklıklarında virüsün birkaç hafta,<sup>47</sup> -65 °C'de ise en az 7 yıl canlı kaldığı bildirilmiştir.<sup>48</sup> Dokularda ve eksudatlarda bulunan etken oda sıcaklığında 20 dakika ile 3 saat arasında hayatta kalabilmektedir.<sup>49</sup> Çoğu rutin dezenfeksiyon prosedürü CDV'yi etkili bir şekilde yok etmektedir.<sup>47</sup> Kloroform, eter (<0.5%), formalin solüsyonu, fenol (% 0.75) ve kuaterner amonyum dezenfektanları (% 0.3) ile muamelede CDV enfektif etkisini kaybetmektedir.<sup>22, 48</sup>

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Kanin distemper dünya çapında görülen bir hastalık olup geniş bir yelpazede memeli hayvanları (evcil ve yabani, kara ve deniz canlıları) etkilemektedir.<sup>50, 51</sup> Hastalık

ilk olarak İspanya’da 1791 yılında tanımlanmış ve hastalık etkeninin bir virüs olduğu ilk olarak 1905 yılında Carre tarafından bildirilmiştir.<sup>52</sup> Evcil köpeklerin en bulaşıcı hastalıklarından biri olan kanin distemper yüksek morbidite ve mortalite oranları ile veteriner hekimlerin ve hasta sahiplerinin en önemli sorunlarından biridir.<sup>53</sup> Hastalık canlı attenüe aşılarla kontrol altına alınmaya çalışılsa da dünya genelinde kanin distemper salgınları hala yaygın olarak görülmektedir.<sup>8</sup> Genetik olarak farklı CDV suşlarının ortaya çıkmasına bağlı olarak hastalık aşıları köpeklerde de görülebilmektedir.<sup>1, 54-58</sup>

Morbidite ve mortalite oranları türler arasında değişkenlik gösteren<sup>41</sup> kanin distemper’e tüm yaş grubundaki hayvanlar duyarlıdır.<sup>59</sup> Hastalık en çok maternal antikor alamama veya etkisinin kaybolması ile ilişkili olarak 3-6 aylık yaştaki köpeklerde görülmektedir.<sup>8, 15, 48</sup> Hastalığa yakalanmada ırk predispozisyonu kanıtlanmış olmasa da Greyhound, Sibirya Haski, Weimaraner, Alaska Kurdu ve Samoyed ırkı köpeklerin yaygın bir şekilde etkilendiği bildirilmektedir.<sup>48</sup> Hastalığın mortalite oranları bakımından kuduzdan sonra ikinci sırada yer aldığı belirtilmektedir.<sup>60</sup>

Canine distemper virus solunum eksudatlarında bol miktarda bulunmakta, yaygın olarak aerosol yolla veya damlacık enfeksiyonu ile yayılmaktadır.<sup>61</sup> Enfeksiyonun akut fazı sırasında gözyaşı, burun akıntısı, salya, dışkı ve idrar virüs içermektedir.<sup>6</sup> Tüm eksret ve sekretlerde bulunan CDV enfeksiyondan şekillendikten sonra 5 güne kadar -klinik belirtilerin başlamasından önce- çevreye saçılmaya başlamaktadır. Virüsün saçılması 3-4 ay kadar sürmekle birlikte genellikle 1 ile 2 hafta sonra saçılım durmaktadır.<sup>7</sup> Transplental enfeksiyon da rapor edilmiştir.<sup>62</sup> Ancak genel kanı morbillivirüslerde vertikal bulaşmanın olmadığı yönündedir.<sup>4</sup> Virüs ile kontamine yem ve su kaplarının sağlıklı köpekler tarafından kullanılması da bulaşmada rol oynamaktadır.<sup>63</sup>

Hastalığı atlatan köpekler genellikle bağışık olup persiste enfekte olmazlar ve virüsü yaymazlar.<sup>6</sup> CDV’ye karşı oluşan bağışıklık her ne kadar uzun süreli olsa da

periyodik olarak aşılanmayan köpeklerde koruma düzeyi azalmakta, stres ve immüsupresyon durumlarında virüse maruz kalınmasıyla enfeksiyon şekillenebilmektedir.<sup>48</sup> Duyarlı hayvanların CDV'ye maruz kalmaları sonucu % 25-75'inde subklinik enfeksiyon şekillendiği ve hastalık bulguları göstermeden vücutlarından virüsü temizledikleri tespit edilmiştir.<sup>48, 64</sup>

### **2.1.3. Patogenez**

Canine distemper virus son derece bulaşıcı olup aerosol yolla damlacıklar ve büyük partiküller aracılığıyla yayılmaktadır. Köpekler genellikle subklinik ve klinik olarak etkilenmiş köpekler tarafından saçılan enfekte oro-nasal sekresyonlar ile temas sonucu CDV'ye maruz kalırlar.<sup>7</sup> Üst solunum yollarını enfekte eden CDV enfeksiyon şekillendikten sonraki ilk 24 saat boyunca makrofajlarda ve dolaşımdaki B ve T lenfositlerinde replikasyon gerçekleştirir. Ardından viral partiküller lenfatik yolla bronşiyal lenf yumrularına ve tonsillere yayılır.<sup>19, 65</sup> Lenfoid dokularda şekillenen primer viral replikasyon kalıcı ve ciddi immüsupresyona neden olur.<sup>66, 67</sup>

Enfeksiyon şekillendikten yaklaşık 2-4 gün sonra tonsillerde, retrofarengeal ve bronşiyal lenf yumrularında viral partiküllerin sayısında artış şekillenirken diğer lenfoid organlarda çok az sayıda enfekte mononükleer hücrelere rastlanır. Enfeksiyon şekillendikten sonraki ilk 4-6 gün boyunca oluşan viremi sonrasında lenfoid sistemde, kemik iliğinde, timusta, dalakta, lenf düğümlerinde, mezenterik lenf düğümlerinde, peyer plaklarında, mide hücrelerinde, kupffer hücrelerinde, bronşiyal ve pulmoner damarların etrafındaki mononükleer hücrelerde viral replikasyon gerçekleşir.<sup>68</sup> Bu zaman zarfında enfeksiyona karşı ateş ve lenfopeni ile karakterize sistemik bir yanıt oluşur.<sup>6</sup> İlk klinik bulgular letarji, dehidrasyon, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Bunu çoğunlukla etkilenen organa bağlı olarak daha belirgin klinik belirtiler takip eder. İki fazlı ateş gelişimi bir diğer tipik klinik bulgudur.<sup>69</sup> Enfeksiyon oluştuktan sonraki yaklaşık 8-10 gün arasında

gerçekleşen ikinci viremi sonrasında sıklıkla yüksek ateş görülür.<sup>64</sup> CDV, hematojen yolla veya beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla çeşitli epitel dokulara ve merkezi sinir sistemine yayılır.<sup>1, 19</sup> Bu durum CDV'ye karşı yeterli humoral ve hücrel immün yanıt geliştirmeyen köpeklerde gözlemlenir.<sup>64</sup> Enfeksiyon oluştuktan sonraki 9-14. gün arasında bu köpeklerde deri, ekzokrin ve endokrin bezler, gastrointestinal, solunum, genital ve üriner sistem gibi birçok dokunun enfeksiyonu şekillenir. Enfeksiyonun bu aşamasında köpeklerde şiddetli klinik bulgular oluşur ve sıklıkla ölümler gerçekleşir. Ayrıca sekonder bakteriyel, protozoal ve diğer viral patojenler CDV'li hayvanlarda süperenfeksiyona neden olurlar.<sup>48, 64, 70</sup>

Orta seviyede immün yanıt gelişen köpeklerde virüs daha fazla epitel dokuya yayılır ve özellikle ayak tabanları olmak üzere epitelyumda ve sinir dokusu gibi bazı dokularda kalır ve bu dokularda gecikmiş klinik bulguların oluşmasına neden olur.<sup>71, 72</sup> Enfeksiyonun 14. gününden sonra CDV'ye karşı yeterli hücrel ve humoral yanıt geliştiren köpeklerde enfeksiyon ortadan kalkar ve hastalığın klinik bulguları devam etmez.<sup>73</sup> Ancak virüs üvea'da, sinir dokusunda ve ayak tabanında persiste olarak kalır. CDV enfeksiyonundan iyileşen hayvanlarda uzun süreli bağışıklık gelişir fakat stres ve bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar veya diğer bazı hastalıkların oluşması bu bağışıklığı etkileyebilir.<sup>48, 64</sup>

Kanın distemper'in sinirsel bulguları genellikle sistemik hastalığı atlattıktan 1-3 hafta sonra başlar. Sinirsel bulgular merkezi sinir sisteminin (MSS) etkilendiği bölgeye göre değişkenlik gösterir.<sup>74</sup> CDV, MSS'ye beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığı ile<sup>75</sup> veya kan beyin bariyeri (KBB) üzerinden enfekte lenfoid hücreler ve plateletler aracılığıyla ya da serbest bir virüs olarak giriş yapar.<sup>76</sup> BOS içerisinde bulunan serbest virüs veya lenfosit ilişkili virüs periventriküler ve subpial yapılara yayılır. Subependimal alanlarda, serebral

kortekste, optik sinirde ve diğler sinir yollarında, rostral medüller velum'da, serebellar pedinküllerde ve omurilikte lezyonlara neden olur.<sup>75</sup>

Viral antijen ilk olarak MSS'nin kılcal damar ve venüler endotelyumunda ve perivasküler astrositlerin damara tutunduğı kısımlarda tespit edilmiştir.<sup>46, 65</sup> Vücutta antiviral antikor üretimi sıklıkla immün kompleks birikimine neden olur. Bu da virüsün vasküler endotelyuma, meninklere, koroid pleksus epitel hücrelerine ve ventriküler sistemi kaplayan ependimal hücrelere yayılmasını kolaylaştırır.<sup>77</sup> Virüs beyin gri ve beyaz maddesinde birden fazla bölgeyi etkiler. Gri maddenin etkilenmesi poliensefalomalazi ve nöronal dejenerasyon ile sonuçlanır. Sinir lezyonları anoksi ve seçici nöronal nekroza yol açabilen nöbetleri tetikler.<sup>78, 79</sup>

Canine distemper virus ile enfekte mikroglial hücrelerin aktivasyonu akut miyelin yıkımı ile ilişkilidir.<sup>80-82</sup> Son zamanlarda kronik lezyonlarda önemli miktarda oligodendrositlerin hala mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle demiyelinizasyon, distemper lökoensefalitis'de görülen oligodendrosit kaybından daha önce şekillenmektedir.<sup>83, 84</sup> Serebellumdaki beyaz madde, optik sinir ve spinal kord sıkça rastlanan demiyelinizasyon bölgeleridir.<sup>68</sup> Kronik yangısal nörolojik hastalık formunda yangının şiddeti direkt olarak artmış doku hasarı ve sinirsel bulguların ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın bu aşamasında nötrleştirici antikorların ve miyelin temel proteinini tanıyan antikorların intratekal üretimi vardır.<sup>85, 86</sup> Antiviral antikorlar ayrıca in vitro ortamda makrofajlar tarafından serbest radikallerin üretimini stimüle etmektedir. Serbest radikallerin oligodendrositlere karşı in-vitro ortamda oldukça toksik olduğu gösterilmiştir.<sup>87</sup> Miyelin ve oligodendrosit yıkımı ile ilişkili mekanizmalar yaygın bir şekilde 'innocent bystander' etkisi olarak tanımlanmıştır.<sup>88-90</sup>

Sinirsel bulgular (akut/kronik) tipik olarak progresiftir ve yaşlı köpek ensefalitisi (old dog encephalitis) hastalığın bu progresif ilerleyişi ile karakterizedir.<sup>74</sup> Yaşlı köpek

ensefalitisi MSS'de CDV'nin yaptığı kalıcı enfeksiyon ile ilişkili şekillenen yangısal reaksiyon kaynaklıdır ve bu sendromu tetikleyen mekanizmalar bilinmemektedir.<sup>22</sup> Hastalığıdaki lezyonlar beyin ve beyin kökü ile lokalizedir.<sup>90</sup>

Canine distemper virus'un patogeneğinde kritik rol oynayan iki önemli konak hücre reseptörü tespit edilmiştir; sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM, CD150) ve nektin-4 (poliovirus-receptor-like-4, PVRL-4) reseptörüdür.<sup>91-93</sup> SLAM, immünglobülin süper ailesinin bir zar glikoproteinidir. Diğer morbillivirüslerin yanı sıra CDV'nin hücre girişi için önemlidir ve hastalığın patogeneğinde anahtar bir moleküldür.<sup>94</sup> CDV, konakçıya nazal ya da oral yol ile girdikten sonra bağışıklık hücrelerinin (alveolar makrofajlar, dendritik hücreler gibi) yüzeyi üzerinde sentezlenen SLAM reseptörünü kullanarak replikasyonunu başlatmaktadır.<sup>1, 95, 96</sup> Bir epitel hücre reseptörü olan nektin-4 ise CDV patogeneğinde hastalığın geç evrelerinde bulaşmada rol oynamaktadır. Nektin-4, hücre adezyonunda ve konakçı hücrelerin epitelyal ve endotelyal kavşaklarının düzenlenmesinde görev almaktadır.<sup>97</sup> Hücre hareketi de dahil olmak üzere birçok hücre fonksiyonu modüle eden nektin-4 birkaç diğer virüs için hücreye giriş reseptörü olarak tanımlanmıştır.<sup>98, 99</sup>

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

Köpeklerde distemper'in klinik bulguları virüs suşuna, konakçının yaşına, immün durumuna, çevre şartlarına ve ayrıca diğer virüs ve bakterilerle gerçekleşen mix enfeksiyonların varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişir.<sup>7, 100</sup> İnkübasyon periyodu 3-6 gün arasındadır.<sup>7</sup> CDV enfeksiyonlarının %50-70'inin subklinik olduğu<sup>48</sup> ve subklinik enfekte hayvanların herhangi bir klinik belirti göstermeden virüsü bulaştırdığı tahmin edilmektedir.<sup>61</sup> Birçok köpek subklinik enfeksiyon geçirirken diğerleri hızla ilerleyen enfeksiyon ve ardından ölümlerle karşılaşmaktadır.<sup>7</sup> CDV enfeksiyonlarında çok çeşitli klinik bulgular oluşmaktadır ve bu durum hastalığın multisistemik özelliğini

göstermektedir. Distemper'in klinik bulguları temel olarak solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi ile ilgilidir.<sup>101, 102</sup> Sinir sistemi ile ilgili bulgular tipik olarak hastalığın terminal aşamasını göstermektedir.<sup>100</sup>

Kanın distemper çoğunlukla bifazik bir ateş ile karakterizedir.<sup>69, 101, 102</sup> Ateş geçici olup genellikle enfeksiyon başlangıcından 3-6 gün sonra ortaya çıkar ve bu zaman diliminde lökopeni (özellikle lenfopeni) görülebilir. Ancak seröz burun akıntısı, mukopurulent gözyaşı akıntısı, letarji ve iştahsızlık ile birlikte görülen ikinci ateş yükselmesinden birkaç gün önce ateş kaybolur. Daha sonra tipik olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olan gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları gelişir.<sup>22</sup> Enfeksiyonun ilk klinik bulgusu hafif seröz ile mukopurulent kıvamda gözyaşı ve burun akıntısı, konjunktivitis ardından görülen kuru bir öksürük ve bazen de tonsillittir. (Şekil 2.3) Pnömoni geliştikçe öksürük yaş ve produktif karaktere dönüşür. Etkilenen köpekler depresif, iştahsız ve genellikle ateşlidir.<sup>103, 104</sup>



**Şekil 2.3.** Serömüköz burun akıntısı ve gözlerde hafif çapaklanma

Solunum bulguları virüs kaynaklı rinitis ve interstisyel pnömoninin bir sonucudur ve sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeniyle interstisyel pnömoni, süpüratif pnömoniye kadar ilerleyebilir.<sup>105</sup> *Bordetella bronchiseptica* distemper'de ortak bir ko-patojendir.

Köpeklere distemper'in erken evrelerinde bordetellosis teşhisi konabilir ve böylelikle altta yatan CDV enfeksiyonu gözden kaçabilir.<sup>7</sup> Distemper'li köpeklerde tespit edilen diğer fırsatçı enfeksiyonlar arasında toksoplazmozis,<sup>106</sup> salmonellozis,<sup>107</sup> nokardiyozis<sup>108</sup> ve yaygın demodikozis sayılabilir.

Gastrointestinal kanal epitelinin viral yıkımı iştahsızlık, kusma, diyare, elektrolit bozuklukları ve dehidrasyon ile sonuçlanabilir.<sup>7</sup> İshal sıvı kıvamdan kanlı ve mukuslu kıvama kadar değişir. Tenesmus mevcut olabilir ve intususepsiyon meydana gelebilir. Adipsi ve sıvı kaybı köpeklerde şiddetli dehidrasyon ve zayıflama ile sonuçlanır.<sup>109</sup> Bazı köpeklerde nadir olarak üriner ve fekal inkontinans görülebilmektedir.<sup>110</sup> Orta veya gecikmiş tip bağışıklık yanıtı gelişen köpekler akut hastalığı atlatabilirler ancak virüsü tamamen yok edemezler; bu durum da çoğunlukla üvea, lenfoid organlar, ayak tabanları ve özellikle MSS'de daha fazla kronik hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca bu köpeklerde fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir.<sup>7</sup>

Canine distemper virus ile enfekte köpeklerin %30'unda MSS bulguları gelişir. Sinirsel bulgular sistemik hastalıkla eş zamanlı olabileceği gibi sistemik hastalığı takiben 2-3 hafta içinde de görülebilmektedir.<sup>111</sup> MSS içinde CDV'nin yayılımına ve lezyonların yerleşimine bağlı olarak sinirsel bulgular oluşmaktadır.<sup>112</sup> CDV'nin nörolojik bulguları için yaş, cinsiyet ve ırk ayrımı yoktur ve bulguların süresi birkaç günden bir aya kadar değişir.<sup>68</sup> Anormal davranışlar, konvülsiyonlar veya nöbetler, ağızda çiğneme hareketi (chewing-gum) tarzında istemsiz hareketler, körlük, serebellar ve vestibüler belirtiler, parezi veya paraliz, inkoordinasyon ve dönme hareketi distemper'de görülen sinirsel belirtilerdir.<sup>111</sup> Ancak distemper'de sıklıkla enfekte olmuş sinir dokusunun yayılımı ile ilişkili oldukça değişken sinirsel belirtiler gözlenmektedir. Virüs omurilikte lezyona neden olduğunda bacaklarda parezi ve ataksi oluşmaktadır. Beyincikte ve beyin kökünün vestibüler çekirdeğindeki lezyonlarda başın eğik tutulması, nistagmus, düşme eğilimi ve

bilinçli propriyoseptif eksikliklerin yaşandığı kranial sinir bulguları gözlemlenir.<sup>68</sup> Bazı köpeklerde meningeal yangının bir sonucu olarak hiperestezi ve servikal/paraspinal sertlik ortaya çıkabilir. Temporal loplarda poliensefalomalazi şekillenmesi sonucu klasik olarak CDV enfeksiyonu ile ilişkilendirilen “chewing-gum” tipi nöbetler oluşur.<sup>109</sup> Serebellumun enfeksiyonunda ataksi ve kafa sallama ile birlikte hipermetri görülür. Retina, optik sinir, talamus veya beyin oksipital bölgesinin herhangi bir bölümünün enfeksiyonunda tek veya çift taraflı körlük oluşur.<sup>68</sup>

Miyoklonus, tek bir kasın veya kas gruplarının istemsiz kasılması olup<sup>61</sup> başka sinirsel bulgular olmadan da mevcut olabilir.<sup>109</sup> Vakaların yaklaşık üçte birinde görülen miyoklonus, sıklıkla CDV ile ilişkilendirilmekte ancak meningoensefalomiyelopatilerin diğer nedenlerinde de görüldüğünden patognomonik olarak kabul edilmemektedir.<sup>74, 113, 114</sup> Ritmik ve sürekli olan bu kasılmalar<sup>115</sup> köpekler uyanırken de oluşmakta ancak uykuda daha sık görülmektedir. Miyoklonus için sinirsel mekanizmalar omuriliğin veya kranial sinir çekirdeğinin alt motor nöronlarının lokal irritasyonundan kaynaklanır.<sup>109</sup> En sık çiğneme kaslarında ve bacaklarda görülen miyoklonus herhangi bir kas grubunda da oluşabilmektedir.<sup>113, 114</sup>

CDV enfeksiyonunu atlatan köpeklerde yaşlı köpek ensefalitisi (old dog encephalitis, ODE) olarak adlandırılan ilerleyici, nadir bir durum ortaya çıkar.<sup>116</sup> ODE, genellikle ataksi ve kafayı bir yere dayamak veya devamlı adım atma hareketleri ve koordinasyonsuz hipermetri gibi kompulsif hareketler ile kendini gösteren bir durumdur.<sup>22</sup>

Distemper’de ayak tabanlarının ve burnun hiperkeratozisi, karnın kılsız kısımlarında püstüler dermatitis ve şiddetli otitis externa görülebilir.<sup>103</sup> Sinirsel bulguların olduğu distemper vakalarının yaklaşık % 8’inde nazo-digital keratozis görüldüğü bildirilmiştir.<sup>68</sup> “Hard pad disease” olarak adlandırılan bu durum kanin distemper’in nadir

olarak görülen bir formudur.<sup>117</sup> Ayak tabanlarında kalınlaşma ve yarıma oluşmakta ve yandan bastırıldığında alışılmadık derecede sertlik hissedilmektedir.<sup>118</sup> CDV enfeksiyonunu atlatan köpeklerde bir sekel olarak anosmia (koku alma hissinin kaybolması) olduğu bildirilmiştir.<sup>119, 120</sup> Köpeklerde sistemik veya subklinik enfeksiyonlardan sonra keratokonjunktivitis sicca (KCS) gelişebilmektedir.<sup>119</sup> KCS'nin CDV tarafından, lakrimal bezin hasar görmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>121</sup> KCS geçici veya kalıcı olabilir, keratit ve korneal ülserasyona neden olabilir. Virüsün kendisi korneal epitelyal ve stromal hücreleri enfekte edebilir.<sup>7</sup> Kalıcı CDV enfeksiyonunda göz bulguları olarak KCS dışında üveit, korioretinit, keratit ve optik nörit oluşmakta ve bunlar körlükle ilişkilendirilmektedir.<sup>121</sup>

Kalıcı dişlerin çıkmasından önce CDV ile enfekte genç yavru köpeklerde enamel ve dentin tabakalarında ve dişlerin kökünde ciddi hasarlar oluşabilmektedir.<sup>122</sup> Hastalığı atlatan köpeklerde dişlerin düzensizliği olarak ortaya çıkan enamel ve dentin hipoplazisi, gelişmekte olan dişlerin stratum intermedium'unun enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan rastlantısal bir bulgudur.<sup>7</sup> Enamel ve dentin tabakasında düzensiz bir görünümün yanı sıra dişlerde kısmi dökülme, dişin normal büyümesini önleyecek şekilde dişlerin diş çukuruna gömülü olması ve oligodonti şekillenmektedir.<sup>109</sup> Dişlerin retensiyonu ve kısmi olarak dökülmesi CDV enfeksiyonunun bir sekeli olarak bildirilmiştir.<sup>122, 123</sup> Yaşlı bir köpekte nörolojik bulgularla birlikte veya nörolojik bulgular olmadan görülen enamel hipoplazi, daha önce görülen CDV enfeksiyonu için nispeten patognomoniktir.<sup>109</sup>

Yaygın olmayan bir şekilde CDV enfeksiyonu ile ilişkili olarak genç köpeklerde osteoklast, osteoblast ve osteositlerin enfeksiyonu sonucu metafizeal kemik lezyonları oluşmaktadır.<sup>124</sup> Enfekte hücrelerde dejenerasyon ve nekroz oluşumuna bağlı olarak metafizeal osteosklerozis şekillenmektedir. Bu durum da ağrıya ve topallığa neden olmaktadır. CDV'ye ait RNA ayrıca hipertrofik osteodistrofisi olan köpeklerin kemik

hücrelerinde tespit edilmiş olup CDV bu hastalıkta rol oynayabilmektedir.<sup>125</sup> CDV antijeni, Paget hastalığı bulunan insanların kemiklerinde de tespit edilmiştir ve köpek sahipleri ile bu hastalık arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür.<sup>126</sup> Benzer şekilde CDV enfeksiyonu ile multiple sclerosis (MS) arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür ancak bu ilişkinin bir kanıtı bulunmamaktadır ve CDV enfeksiyonu halk sağlığı açısından risk oluşturmayan bir hayvan hastalığı olarak görülmelidir.<sup>127, 128</sup>

Yaşamlarının ilk 4-6 haftasında CDV ile transplasental yoldan enfekte olan yavru köpeklerde sinirsel bulgular gelişebilmektedir.<sup>62</sup> Gebeliğin evresine bağlı olarak şekillenen enfeksiyonlarda abortlar, ölü doğumlar veya zayıf yavru doğumları ve infertilite oluşabilmektedir.<sup>7, 109</sup> Böylesi enfeksiyonlar ile uterus'ta enfekte olan yavrular primordial lenfoid yapılarda şekillenen hasardan dolayı kalıcı immün yetmezlik problemi yaşayabilirler.<sup>109</sup>

7 günlükten küçük gnotobiyotik yavrularda deneysel olarak oluşturulan CDV enfeksiyonu sonucu kardiyomiyopati şekillenmiştir. Bu hayvanlarda ayrıca dispne, depresyon, iştahsızlık, kollaps ve halsizlik oluşur.<sup>129</sup>

Romatoid artritli köpeklerde serumda ve sinoviyal sıvıda CDV'ye karşı yüksek düzeyde antikor bulunmuştur.<sup>130</sup> Ayrıca sinoviyal sıvıdaki immün komplekslerde CDV antijenleri saptanmıştır.<sup>109</sup>

### **2.1.5. Hematolojik Bulgular**

Sistemik CDV enfeksiyonu, köpeklerin dalak, lenf düğümleri, timüs ve mukoza ilişkili lenfatik dokular gibi birden fazla lenfoid dokusunda azalmaya neden olur. Lenfoid organlarda mikroskopik olarak B ve T hücresi alanlarında azalma, dev hücrelerin oluşması, lenfoid hücrelerde intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri, foliküler nekroz ve timik atrofi şekillenir.<sup>1, 131, 132</sup> Lenfoid organlarda; enfekte ve enfekte olmayan bağışıklık

hücrelerinde şekillenen apoptozis, CDV ile enfekte köpeklerde lenfoid dokunun azalmasına ve bağışıklık yanıtının bozulmasına katkıda bulunur.<sup>133, 134</sup>

Hastalığın akut evresi sırasında CDV antijeni, çoğunlukla T hücresi bölgelerinde bulunan lenfositlerde ve makrofajlarda bulunur.<sup>131, 132, 134</sup> Bu aşamada ağırlıklı olarak üzere etkilenen hücre tipi ve sayısı azalan ilk popülasyon CD4+ T hücreleridir.<sup>131, 132</sup> Lenfopeni, CD4+ T yardımcı hücreleri, CD8+ sitotoksik T hücreleri, CD21+ B hücreleri ve makrofajların hızlı bir şekilde kaybı ile ilişkilidir. Lenfoid organlardaki değişiklikler CDV antijeni miktarı ile korelasyon göstermektedir.<sup>132</sup> Hastalığın kronik aşamasında virüs lenfoid organlardan temizlenir ve lenfoid hücrelerin yeniden oluşum süreci başlar.<sup>66</sup> Ancak rejenerasyona ve lenfoid repopülasyona rağmen kronik olarak enfekte olmuş köpeklerde lenfoid organlarda uzun süreli fenotipik değişiklikler gözlenebilmektedir.<sup>132</sup>

Akut CDV enfeksiyonu olan bir köpek için tipik hematolojik bulgular anemi, trombositopeni, mutlak lenfopeni, nötropeni ve monositopenidir.<sup>135</sup> Lenfopeni, genellikle sistemik ve sinirsel CDV enfeksiyonu olan genç hayvanlarda devamlı olarak gözlenmektedir.<sup>48</sup> Akut distemperli köpeklerde tam kan sayımında en sık gözlenen değişiklik anemi ve lenfopeni'dir. Özellikle kronik distemperde görülmekle birlikte lenfosit sayısı normal seviyelerde de olabilmektedir. Nötropeni, monositopeni ve trombositopeni bazen şiddetli olmaktadır. Sola kayan nötrofil ve toksik nötrofiller mevcut olabilir.<sup>7</sup> Bu yüzden hem lenfopeni hem de lökositozis kanın distemper'in özellikleridir. Erken vakalarda lenfopeni oluşması beklenirken geç vakalar lenfositozis ile karakterizedir.<sup>136</sup>

Canine distemper virus'un enfekte hastaların kemik iliğinde persiste olarak kaldığı bilinmektedir.<sup>137</sup> Virüs'ün kemik iliğindeki bu mevcudiyeti eritroid hipoplaziye neden olmakta ve bunun sonucunda anemi şekillenmektedir. Kanın distemper kronik bir enfeksiyon olduğundan böylesi kemik iliği patolojilerinde non-rejeneratif anemi

oluşmaktadır.<sup>136</sup> Ayrıca CDV enfeksiyonunda interlökin-6 salınımı olmaktadır.<sup>138</sup> İnterlökin-6, demiri daha az kullanılan formuna ayırmasıyla gelişen retikülositlerde demir eksikliğine yol açmaktadır.<sup>136</sup> Aneminin diğer muhtemel nedenleri eritropoezis'i inhibe edebilen ve eritrosit ömrünü kısaltabilecek yangısal mediyatörlerin üretimi olabilir.<sup>139</sup> Deneysel olarak enfekte yeni doğan köpeklerde rejeneratif anemi de gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>129</sup>

Kanın distemper olgularında trombositopeni de bildirilmiştir. Trombosit zarlarında biriken virüs-antikor immün kompleksleri, kemik iliğindeki megakaryositlerin lizisine ve sayılarının azalmasına neden olmaktadır.<sup>140</sup> Köpeklerde özellikle CDV ve canine parvo virüs (CPV)'ye karşı zayıflatılmış canlı aşılarla aşılanmadan 3-5 gün sonra sıklıkla hafiften orta seviyeye kadar trombositopeni oluşur.<sup>141</sup> CDV'nin neden olduğu trombosit hasarının yanı sıra enfekte hayvanlarda direkt viral megakaryosit enfeksiyonuna bağlı olarak sekonder immün aracılı trombositopeni ve trombosit üretiminde azalma şekillenmektedir.<sup>142</sup>

### **2.1.6. Biyokimyasal Bulgular**

Akut sistemik CDV enfeksiyonlarında serum biyokimyasal değişiklikleri genellikle spesifik değildir.<sup>48</sup> CDV enfeksiyonlarında hipoalbuminemi, hiperglobulinemi veya hipokalsemi şekillendiği bildirilmiştir.<sup>64</sup> Prenatal veya neonatal olarak CDV ile enfekte olan bazı yavrularda, virüs kaynaklı bağışıklık sisteminin kalıcı olarak baskılanması nedeniyle hipoglobulineminin belirgin hale geldiği bildirilmektedir.<sup>109</sup> Virulent CDV ile enfekte 6-10 günlük yaştaki gnotobiyotik yavrularda serum kalsiyum konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.<sup>143</sup> Distemper'li köpeklerde kusma ve ishal ile ilişkili olarak hiponatremi, hipokalemi ve hipokloridemi gibi elektrolit değişiklikler olabilmektedir. Bazı köpeklerde hipoksi veya bağırsak bakterilerinin translokasyonu sonucu ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar sonucu karaciğer enzim

aktivitelerinde hafif artışlar meydana gelebilir.<sup>7</sup> Salem<sup>144</sup>, 11 distemperli köpeğin serum biyokimyasal analizleri sonucu kan üre azotu (BUN) ve trigliserid (TRIG) düzeylerinde artma, sodyum (Na) düzeyinde ise azalma olduğunu bildirmiştir. Ayrıca çalışma incelendiğinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP) aktivitelerinin ve kreatinin (CREA), kolesterol (CHOL), albümin (ALB), total protein (TP) ve globülin (GLOB) düzeylerinin normal referans değerler arasında olduğu görülmektedir.

### **2.1.7. Patolojik Bulgular**

Kanın distemper'de görülen patolojik bulgular arasında timik atrofi, pulmoner konjesyon ve konsolidasyon, sıvı barsak içeriği, lenf nodüllerinde konjesyon ve genişleme bulunur. Daha az rastlanan bulgular hafif plevral, perkiardiyal ve/veya peritoneal efüzyon ve nadiren visseral konjesyon, ekimotik kanamalar ve meningeal konjesyondur.<sup>7</sup>

Makroskobik lezyonlar sıklıkla minimal olup genellikle sistemik hastalıktan ölüm meydana geldiğinde gözlenmektedir. Şiddetli CDV enfeksiyonu sonucu ölen köpeklerde aşırı zayıflama, dehidrasyon ve kas atrofisi gözlemlenir.<sup>35, 111</sup> Üst solunum yolları enfeksiyonu bulunan köpeklerde sıklıkla göz ve burun akıntısı tespit edilir. Nazofarenks, trakea ve bronşa seröz akıntıdan kataral veya purulent akıntıya kadar değişen bir eksudat mevcuttur. Larenks ve trakea'daki mukozal damarlar konjesyonedir. Pulmoner ödem ve seröz plevral efüzyonlar belirgindir. Sıklıkla interstisyel pnömoni'ye rastlanır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların birlikte görülmesi kranial ve kaudal akciğer loplarda konsolidasyonun şekillendiği ve bronkopnömoni ile uyumlu akciğer lezyonlarına neden olur.<sup>35, 145</sup>

Canine distemper virus ile enfekte köpeklerin sindirim sisteminde görülen lezyonlar genellikle non-spesifiktir. Mide ve barsak lümenleri gaz ve berrak sıvı/kan ile

dolarak şişmiştir. Sinir formuna yakalanmış köpeklerde megaözefagus şekillenebilmektedir.<sup>35</sup> Mosallanejad ve ark.<sup>146</sup> CDV ile enfekte iki Alman çoban köpeğinde megaözefagus saptamışlar ve CDV enfeksiyonu ile megaözefagus arasında muhtemel bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Yavru köpeklerde kanin distemper ile ilişkili olarak diş minesinde bozukluklar oluşabilmektedir. Genellikle ameloblastik epitelin nekrozu ve kistik dejenerasyonu şekillenmektedir. Sinirsel bulguları olan köpeklerde burun ve ayak tabanlarında hiperkeratozis görülebilir.<sup>109</sup> Ayrıca hiperkeratozis göz çevresinde de oluşabilmektedir.<sup>60</sup> MSS'de meningeal konjesyon, ventriküler dilatasyon ve akut ensefalitis'te beyin ödemi kaynaklı oluşan BOS basıncında artma dışında sıklıkla bir şey yoktur.<sup>64, 109</sup> Beynin beyaz maddesinde kronik yangısal lezyonlarda nekroz ve kavitasyon gelişebilir.<sup>109</sup>

Timus haricindeki lenfoid organlarda meydana gelen değişiklikleri belirlemek zordur. Timus genellikle büyüklük olarak önemli ölçüde azalmış olup nekropsisi muayenesinde bulmak zor olabilir. Akut sistemik hastalıkta, lenf nodüllerinin büyüklüğü küçükten büyüğe kadar değişir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında lenfoid rejenerasyon ve hiperplaziye bağlı olarak lenf nodüllerinde büyük çapta değişim gözlenmez.<sup>35</sup> Göz muayenesinde konjunktival konjesyon, gözyaşı akıntısı ve retinal dejenerasyon tespit edilir.<sup>147</sup> Neonatal hayvanlarda kalpte multifokal beyaz renkte nekroz odakları ve mineralizasyon oluşur.<sup>129</sup> Sistemik hastalığı olan genç köpeklerde uzun kemiklerin incelenmesinde büyüme plaklarının yakınında birden çok sayıya kadar değişen proliferasyon alanları saptanır. Kemikteki bu değişiklikler metafizeal osteosklerozis'in bir özelliğidir.<sup>124</sup>

Histolojik olarak CDV, solunum yolu, idrar yolları ve gastrointestinal epitelyumda lenfatik dokuların nekrozu, interstisyel pnömoni ve sitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimleri oluşturur.<sup>22</sup> Subakut ve kronik enfeksiyonda beyin ve

omurilikteki bulgular nöronal nekroz, dejenerasyon ve demiyelinizasyondur. Multifokal gliosis, astrositozis, vakuolizasyon ve lenfoplazmatik perivasküler hücre infiltrasyonu mevcut olabilir.<sup>7</sup>

Akut MSS lezyonları, neonatal ve genç köpeklerde yaygın olup belirgin perivasküler inflamasyon olmadan gelişen nöronal dejenerasyon, nekroz ve miyelin dejenerasyonudur.<sup>78</sup> Nekroz bölgeleri genellikle hipertrofik astrositler ve makrofajlarla çevrilidir. Demiyelinizasyon bölgeleri lateral serebellar pediküllerde, dördüncü ventriküle bitişik dorsolateral medullada ve derin serebellar beyaz maddede şiddetli olmaktadır.<sup>35</sup> İntrasitoplazmik veya intranükleer inklüzyonlar ağırlıklı olarak astrositlerde, mikroglial hücrelerde, ganglion hücrelerinde ve nöronlarda oluşmaktadır.<sup>64</sup>

Yaşlı ve immün sistemi gelişmiş köpeklerde, kaudal beyin sapı ve omurilikte lökoensefalomyelitis ile uyumlu kronik MSS lezyonları ortaya çıkmaktadır. Yaygın olarak demiyelinizasyon, nöronal dejenerasyon ve nekroz alanlarında geniş çapta perivasküler lenfoplazmatik ve histiyositik infiltrasyonlar oluşmaktadır.<sup>89, 90</sup> Bu değişikliklere astrositik hiperplazi ve hipertrofi, mikroglial hücre proliferasyonu ve kronik demiyelinizasyon eşlik etmektedir.<sup>90</sup>

Oküler dokularda melanin pigmenti birikimi ile retinal ve koroidal dejenerasyon oluşmaktadır.<sup>147</sup> CDV'li genç hayvanların uzun kemiklerinde kalıcı primer spongiosa, kemik iliği hücrelerinin kaybı ve osteoklastların nekrozu şekillenmektedir.<sup>124</sup>

Ayak lezyonlarında epidermal bazal hücre proliferasyonu, ortokeratotik ve parakeratotik hiperkeratoz, eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimleri ve vakuoler dejenerasyonlar şekillenir.<sup>148, 149</sup>

### **2.1.8. Tanı**

Kanın distemper'in antemortem tanısı için çok sayıda klinik parametre ve laboratuvar testi bulunmaktadır. Bununla birlikte viremi süresi, klinik bulgular, humoral

ve hücrel immün yanıtın eksikliği veya gecikmiş olması gibi öngörülemeyen ve değişken hastalık seyri kanin distemper'in doğru tanısını güçleştirmekte ve laboratuvar teyidi için uygun örneklerin toplanmasını gerekli kılmaktadır.<sup>150</sup>

Kanin distemper, multisistemik bulgulara sahip köpeklerde herhangi ateşli bir durumun tespitinde düşünülmesi gerekir. Karakteristik bulgular bazen hastalığın geç dönemlerine kadar ortaya çıkmaz ve klinik tablo eşzamanlı olarak seyreden paraziter ve sayısız viral/bakteriyel enfeksiyonlar tarafından değiştirilebilir.<sup>22</sup> Pratik tanı esas olarak klinik şüpheye dayanır. 3-6 aylık yaştaki aşılanmamış bir köpekte hastalıkla uyumlu belirtilerin görülmesi tanıyı destekler. Şiddetli hastalığı olan çoğu köpekte olası tanı konulacak kadar belirgin klinik bulgular mevcuttur. Fakat yaşlı köpeklerde genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına yanlılıkla "enfeksiyöz trakeobronşitis" tanısı konulmaktadır.<sup>109</sup> Solunum sistemi bulguları olan köpeklerde konjunktivitis, blefarospazm ve gözyaşı akıntısının olması distemper'e karşı şüpheyi artırmalıdır. Solunum ve gastrointestinal bulgular olsun veya olmasın sinirsel bulguları olan genç köpeklerde distemper bir tanı olarak düşünülmalıdır. Ayrıca klinisyenler parvoviral enteritis, solunum yollarının viral enfeksiyonları ve bordetellosis gibi eş zamanlı seyreden enfeksiyonların olabilirliği hususundaki şüphelerini korumalıdır.<sup>7</sup> Distemper bazen leptospirosis, enfeksiyöz kanin hepatitis veya Rocky Mountain spotted fever gibi diğer sistemik enfeksiyonlarla karıştırılır. Kurşun veya organofosfatlar gibi toksik maddeler, eş zamanlı gastrointestinal ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Nörolojik sekel ile birlikte ateşli kataral hastalık tablosu distemper'in klinik teşhisini doğrular.<sup>22</sup>

Solunum sistemi tutulumu olan köpeklerde interstisyel ve alveoler pulmoner infiltratlar sık görülen radyografik bulgulardır.<sup>103</sup> Özellikle kranial ve ventral akciğer loplarda bronkopnömoni ile uyumlu konsolide alanlar vardır.<sup>7</sup>

Lenfopeni ve hafif trombositopeni sürekli gözlenen hematolojik anormalliklerdir. Distemper inklüzyonları bazen dolaşımdaki lenfositlerde ve eritrositlerde görülebilir.<sup>103</sup> Wright-Leishman ile boyamada lenfositlerde ki inklüzyonlar büyük (3 µm'ye kadar), tek, oval ve gri yapılar, eritrositik inklüzyonlar yuvarlak, eksantrik olarak yerleşmiş ve açık mavi renktedir. Eritrositik inklüzyonların boyutları, metarubrisit çekirdeği ve Howell-Jolly cisimciklerinin boyutları arasındadır.<sup>109</sup> İnküzyonlar konjunktiva epitel hücrelerinin sitoplazmasında da görülebilir. Konjunktival smear, Romanowsky ile boyanır ve ışık mikroskobu ile muayenesi yapılır. Ancak bu teknik kanin distemper tanısı için düşük hassasiyete sahiptir.<sup>7</sup>

Serum biyokimyasında kanin distemper için spesifik bulgular bulunmamaktadır. Albumin ve kalsiyum seviyelerinde azalma ve globülin düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir.<sup>48</sup>

Kanin distemper'li köpeklerde BOS analizi özellikle de kronik demiyelinizan ensefalit olduğu durumlarda klinik olarak anlamlı bulgular göstermeyebilir. MSS tutulumu olan köpeklerde BOS protein konsantrasyonunda hafif ile orta derecede bir artış (genellikle <100mg/dl) ve lenfositik veya monositik pleositozis mevcuttur.<sup>20</sup> Akut ve kronik distemper ensefalitli köpeklerin BOS'larında interferon (IFN) seviyeleri de artmaktadır.<sup>151</sup>

Serum CDV titreleri CDV enfeksiyonunun teşhisine yardımcı olabilir.<sup>152</sup> Virüs'e özgü immünglobülin M (IgM) enfeksiyondan sonra en az 3 ay boyunca vücutta kalır. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile spesifik olarak teşhis edilebilir ve yeni şekillenmiş CDV enfeksiyonunun bir markeri olarak kullanılır.<sup>153</sup> Bununla birlikte, CDV'ye karşı aşılama sonrası, birkaç ay boyunca yüksek antikor titreleri tespit edilebilir.<sup>8</sup> Akut enfeksiyon şekillenen köpekler serumlarında nötralize edici antikor şekillenmeden ölebilirler. Subakut veya kronik olarak enfekte olmuş köpekler ise aşılanmış köpeklerle

benzer antikor seviyelerine sahip olabilirler.<sup>154</sup> Nötralizasyon testi, enfeksiyona karşı korumanın ölçümünde halen altın standart olarak kabul edilir. Serum titreleri koruma seviyesi ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Virüsün zar proteinlerine karşı oluşan nötralize edici antikorlar enfeksiyondan 10-20 gün sonra ortaya çıkmakta ve hastalıktan iyileşen hayvanlarda ömür boyu varlığını sürdürebilmektedir.<sup>155</sup> BOS'ta, CDV serum nötralize edici antikorlarının belirlenmesi, MSS'nin kronik enfeksiyonlarında yararlı olabilir ancak sonuçlar değişkendir ve hastalığın evresine bağlıdır.<sup>156</sup>

İndirekt floresan antikor testi (IFA), serum ve BOS'ta CDV'ye karşı oluşmuş immunglobulin G (IgG)'yi, serumda ise immunglobulin M (IgM)'yi tespit eder. Ancak tek başına IgG'nin varlığı subakut ve kronik enfeksiyona veya aşıya bağlı olabilir. Buna karşın IgM'nin varlığı önceki 3 hafta boyunca yapılan aşılama göz ardı edilebilirse yeni bir enfeksiyonun göstergesidir.<sup>58</sup>

ELISA tam- virüs antijeni CDV'ye karşı serum IgG ve IgM antikorlarını saptamak için kullanılır. Köpeklerde rekombinant N proteine dayalı ELISA kullanılarak özgüllük artırılmıştır.<sup>157-159</sup> N ve P proteinlerine karşı oluşmuş antikor, enfeksiyon sonrası 6-8 güne kadar ELISA ile görünebilir.<sup>160</sup> Yüksek serum IgM titreleri akut klinik distemper vakalarını (% 81) kronik progresif inflamatuvar ensefalit (% 60) ile karşılaştırıldığında daha doğru tespit etmiştir.<sup>161</sup> Yüksek IgG titreleri geçmiş veya mevcut enfeksiyonu veya geçmişteki CDV'ye karşı aşılama gösterir.<sup>109</sup>

Direkt floresan antikor testi (Direkt-FAT), antijen tespiti için kullanılan bir yöntemdir.<sup>152</sup> Kanin distemper'in spesifik teşhisini kolaylaştıran bu teknik klinik olarak etkilenen köpeklerde, genellikle konjunktival, tonsiller, genital ve solunum yolu epitelinde hazırlanan sitolojik smearlarda gerçekleştirilir. Bu teknik aynı zamanda BOS, kan, idrar tortusu ve kemik iliği hücrelerinde de yapılabilmektedir.<sup>109</sup> Ancak konjunktival, nazal ve vajinal smear'larda immünfloresans (IF) hassas değildir. Bu teknik CDV

antijenini enfeksiyondan sonra 3 hafta içinde, virüs epitel hücrelerinde hala mevcutken tespit edebilir.<sup>8</sup> Negatif sonuç kesin olarak CDV'nin olmadığını göstermez. Üretilen antikorlar viral antijeni bağlayabilir ve yanlış negatif sonucun çıkmasına neden olabilir. Eğer örnekler enfeksiyonun geç döneminde alınmışsa da yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir.<sup>152</sup>

İmmünfloresans, birkaç yıl öncesine kadar tercih edilen bir teknik olmuştur. Bununla birlikte 2008 yılında hızlı ve kullanışlı olduğu için rutin bir test olarak kullanılan serumda, konjunktival ve nazal swap örneklerinde CDV'yi tespit etmeye yarayan immünokromatografi hızlı test kitleri geliştirilmiştir. İmmünokromatografi tekniği konjunktival swap örneklerine uygulandığında reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile eşdeğer hassasiyete sahiptir. Ancak lenfosit ve burun sürüntü örneklerine uygulandığında duyarlılık sırasıyla %90 ve %86 olarak belirlenmiştir.<sup>162</sup>

ELISA, doğal ve deneysel olarak enfekte olmuş köpeklerin tam kan ve BOS'taki viral antijeni tespit etmek için kullanılmıştır.<sup>163</sup> Yeni enfekte olmuş köpeklerde antikor titresi düşük veya saptanamayacak düzeyde olabilir.<sup>164</sup> Bu gibi durumlarda CDV antijen tespiti için, doğru teşhis oranını artıracak bir tanı yöntemi olarak ELISA tanımlanmıştır.<sup>165</sup> Potgieter ve Ajidagba<sup>166</sup> ELISA ile enfekte köpeklerin konjunktiva, nazal mukoza, rektal swap örnekleri, akciğer, mide, mesane ve beyinde CDV antijenini tespit etmişlerdir. Soma ve ark<sup>163</sup> hem doğal enfekte hem de aşı ile enfekte edilmiş köpeklerin serumlarında ELISA ile CDV antijenini tespit etmişlerdir.

Monoklonal antikorlar piyasada mevcut olup immünohistokimyasal yöntemlerle CDV'yi tespit etmek için kullanılır. İmmünohistokimyasal olarak burun mukozasında, ayak tabanı epitelinde ve dorsal boynun kıllı derisinde CDV antijeninin saptanması kanin distemper'in antemortem tanısında sürekli olarak kullanılmıştır. Yöntemin hastalığın akut ve subakut döneminde faydalı olduğu ispatlanmıştır.<sup>167</sup> Ayrıca bu yöntem BOS<sup>168</sup> ve

idrarda bulunan hücrelerde de CDV antijen tespitinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>169</sup> Generalize enfeksiyon sonucu ölen hayvanlarda sıklıkla dalak, tonsil, lenf nodülleri, mide, akciğer, duodenum, mesane ve beyin bol miktarda CDV içermektedir. Nekropsi sonrası elde edilen bu dokular formalinle fikse edilip parafine gömülerek immünokimyasal teknikler ile CDV antijen tespitinde kullanılmaktadır.<sup>109</sup>

Canine distemper virus izolasyonu için çeşitli hücre kültür sistemleri kullanılmıştır. Virulent CDV, makrofajlarda veya aktive edilmiş lenfositlerde kolaylıkla üretilebilir, ancak epitelyal veya fibroblast hücre dizilerinde ise adaptasyonla üretilebilmektedir.<sup>170</sup> CDV, inokülasyonun 24 saat içinde sitopatik etkileri gösteren SLAM ile transfekte edilmiş Vero hücre hatlarında kolaylıkla izole edilebilir. İzolasyon genellikle ticari teşhis amaçlı olmaktan ziyade bir araştırma aracı olarak kullanılmaktadır.<sup>7</sup>

Köpeklerde CDV RNA tespiti için duyarlı ve spesifik olan farklı RT-PZR protokolleri geliştirilmiştir.<sup>171</sup> Bunlar, RT-PZR,<sup>156</sup> reverse transkripsiyon-nested polimeraz zincir reaksiyonu (RT-nPZR)<sup>171, 172</sup> ve real time RT-PZR'dir.<sup>173, 174</sup> Elektron mikroskobu, virüs izolasyonu, immünofloresan ve ELISA da dahil olmak üzere konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında RT-PZR'nin hassaslığı, özgüllüğü ve hızı, bu tahlilin birinci seçenek tanı testi haline gelmesine neden olmuştur.<sup>173</sup>

Hastalığın formuna, humoral immün yanıt ve viral antijen dağılımına bakılmaksızın RT-PZR metodu ile distemper'in ante-mortem tanısı oldukça spesifik, hassas ve hızlı bir metoddur.<sup>156</sup> RT-PZR tam kanda, buffy coat tabakasında, deri biyopsilerinde, konjunktival kazıntılarda, idrarda, BOS'ta, transtrakeal yıkamalarda, nazal ve orofaringeal swaplarda ve otopside toplanan çeşitli dokularda (örneğin; akciğer, ince barsak, mide, böbrek, beyin, mesane, lenfoid dokular) yapılabilir.<sup>7</sup> Deneysel olarak enfekte edilmiş sınırlı sayıda köpeğin kullanıldığı bir çalışmada, CDV enfeksiyonunun

PZR ile teşhisinde konjunktival sürüntü örneklerinin tam kan, nazal akıntı ve idrar'a göre daha üstün olduğu sonucu çıkarken<sup>175</sup> doğal olarak enfekte olmuş köpeklerin kullanıldığı başka bir çalışmada ise en yüksek viral yük sırasıyla kanda, konjunktival swapda ve idrarda bulunmuştur.<sup>173</sup> Günümüzde rutin teşhis amaçlı kullanılabilen RT-PZR testinde attenüe canlı aşılarda aşılama sonrası yanlış pozitif sonuçlar çıkabilmektedir. Çünkü RT-PZR aşı ve vahşi tip suşlarını birbirinden ayırt edememektedir.<sup>7</sup>

Canine distemper virus'un vahşi tip ve aşı suşlarını tespit etmek ve birbirinden ayırmasını yapmak için reverse transkripsiyon-nested polimeraz zincir reaksiyonu (RT-nPZR) yöntemi geliştirilmiştir.<sup>176, 177</sup> Si ve ark.<sup>176</sup> yaptıkları çalışmada Shandong bölgesinden aldıkları 51 numuneden 36'sını CDV pozitif bulmuşlardır. 36 numunenin 20'sinde vahşi tip, 16'sında aşı tipi ve 4'ünde ise hem vahşi hem de aşı tipini saptamışlardır. RT-nPZR'nin CDV'nin vahşi ve aşı tipi suşlarının hızlı tespitinde ve ayırımında oldukça spesifik ve hassas bir deney olduğunu belirtmişlerdir. RT-nPZR'nin farklı klinik örneklerde CDV'yi saptamada RT-PZR'den daha hassas olduğu kanıtlanmıştır.<sup>162, 171</sup>

Canine distemper virus'un tespiti ve miktar tayini için real time RT-PZR testi geliştirilmiştir. Deneyin, yüksek özgünlüğe sahip olduğu CDV ile doğal olarak enfekte olan köpeklerden toplanan çeşitli doku ve organların da içinde bulunduğu klinik örneklerde doğrulanmıştır.<sup>173</sup> RT-PZR ile 11 asemptomatik köpekten 3'ünde (%27), real time RT-PZR ile 6'sında (%54.5) CDV enfeksiyonu saptanmıştır. Bu da real time RT-PZR'nin daha hassas ve kantitatif olduğunu, araştırma ve teşhis amaçlarına uygun virüs kantifikasyonu için önemli bir araç olduğunu teyit etmektedir.<sup>178</sup>

### **2.1.9. Tedavi**

Kanin distemper hastalığı için etkili antiviral bir tedavinin olmaması, tedavide destekleyici ve semptomatik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.<sup>48</sup>

Solunum ve sindirim sisteminde sekonder bakteriyel enfeksiyonların yaygın olarak görülmesi nedeniyle antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. İshal nedeniyle dehidre olan köpeklerde sıvı ve elektrolit sağaltımı yapılmaktadır. Kusmayı kontrol etmek için parenteral olarak anti-emetik kullanımı gerekebilir. İştahsızlık durumlarında B kompleks vitaminlerin kullanımı iştahı artırmada faydalı olabilir.<sup>61, 135, 154</sup> Sinir formunda görülen klinik belirtilerin hafifletilmesinde antiepileptik ilaç tedavisi ve glukokortikoidler kullanılmaktadır.<sup>48</sup>

Solunum veya gastrointestinal sistemin hafif etkilendiği durumlarda tedavi olmadan kendiliğinden iyileşme olabilmektedir. Solunum ve gastrointestinal sistemin şiddetli etkilendiği durumlarda intravenöz sıvılarla tedavi, sekonder bakteriyel pnömoni için antibakteriyel ilaçlar, oksijen desteklemesi, nebülizasyon ve coupage yapılır. Şiddetli bronkopnömonisi olan köpeklerde ampisilin ve florokinolon gibi parenteral geniş spektrumlu antibakteriyel ilaç kombinasyonları ile tedavi gerekebilir.<sup>7</sup>

Dağ gelinciklerine deneysel enfeksiyon öncesi verilen A vitamini takviyesinin CDV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.<sup>179</sup> Yarım ve Yağcı<sup>180</sup> yaptıkları çalışmada kanin distemper'in sinir formundaki köpeklerde plazma vitamin A ve beta-karotin düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Adı geçen vitaminlerin takviyesinin kanin distemper'in klinik bulgularının hafifletilmesinde faydalı olabileceği kanısına varmışlardır. 2 yaşından küçük kızamıklı çocuklarda ise oral yoldan 2 gün boyunca günlük A vitamini verilmesinin mortalite ve pnömoniyeye özgül mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>181</sup> C vitamini köpeklerde distemper için bir tedavi olarak savunulmuştur ancak etkinliği kanıtlanmamıştır.<sup>61</sup>

Spesifik immunoglobulinler, enfeksiyonların tedavisinde faydalı olmaktadır. Ancak en büyük fayda enfeksiyonların erken döneminde kullanıldıkları zaman görülmektedir. Canin distemper virus, parvovirus ve adenovirus'a karşı yüksek

konsantrasyonlarda antikor kombinasyonu içeren ticari olarak mevcut hiperimmün immünoglobulin preparatları da mevcuttur.<sup>23</sup>

Şiddetli sinirsel bulguları olan köpeklerde prognoz kötüdür fakat hafif miyoklonus gibi bazı nörolojik bulgular normal günlük aktivitelerle uyumlu olabilir ve yaşam kalitesini etkilemez. Ancak sinirsel bulguları progresif olup yaşam kalitesi olumsuz etkilenen köpekler için ötenazi önerilmektedir.<sup>7</sup> Deksametazon'un intravenöz tek dozunun veya glukokortikoidlerin gittikçe azalan antiinflamatuvar dozlarının, ilerleyici MSS bulgularını durdurduğu veya şiddetini azalttığı savunulmuştur.<sup>109</sup> Diazepam gibi antikonvülzanlar ve kronik tedavide kullanılan potasyum bromür veya fenobarbital, nöbetleri tedavi etmede ve nöbet odağının yayılmasını önlemede kullanılabilir. Ancak bunlar MSS'nin ilerleyici CDV enfeksiyonunu önlemezler ve bazen de etkili değildirlir.<sup>7</sup>

Miyoklonus genelde tedavi edilemez ve geri döndürülemez. Birçok tedavi girişimi başarısızlıkla sonuçlanmıştır.<sup>109</sup> Meksiletin ve prokainamid miyoklonus'un tedavisi olarak öne sürülmüştür, ancak gerçek etkinlikleri bildirilmemiştir.<sup>7</sup> Schubert ve ark.<sup>182</sup> CDV enfeksiyonu ve buna bağlı şiddetli miyoklonus'u bulunan 13 aylık kısırlaştırılmış dişi bir köpeğin etkilenmiş kaslarına 18 gün boyunca botulinum toksini enjekte etmişlerdir. Enjeksiyonların miyoklonus'u azalttığını, köpeğin ayakta dolaşmasına, konforlu ve işlevsel bir duruma kavuşmasına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

Veteriner hekimlikte antiviral ilaçların klinik kullanımı yaygın değildir ve bu ilaçların yararlılığına ilişkin kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır. Antiviral ilaçlarla enfeksiyöz ajanlar tamamen elimine edilemezler. Çünkü çoğunlukla virüsler replikasyon siklusundayken inhibe edilirler, latent veya nonreplikatif siklusta kemoterapötik müdahaleye duyarlı değildirlir.<sup>183</sup>

Viral replikasyon siklüsünün inhibitörleri olarak, nükleozid analog reverse transcriptase (RT) inhibitörleri, nükleozid olmayan analog RT inhibitörleri, nükleosid

analog DNA/RNA sentezi inhibitörleri, nükleotid sentez inhibitörleri, reseptör homologları/antagonistleri, nöraminidaz inhibitörleri, iyon kanalı bloke edicileri ve peptidler kullanılmaktadır.<sup>183</sup>

Nükleotid sentez inhibitörleri geniş bir spektruma ve belirgin bir toksisiteye sahiptir. Foskarnet ve ribavirin veteriner hekimlikte kullanılan nükleotid sentez inhibitörleridir.<sup>183</sup> Ribavirin, hem in-vitro hem de in-vivo birçok RNA ve DNA virüsüne karşı geniş bir spektrumda aktiviteye sahip sentetik bir triazol nükleozittir. Ribavirin, viral ilişkili enzimlerin spesifik inhibisyonu, viral mRNA'nın cap bölgesinin inhibisyonu ve viral polipeptid sentezinin inhibisyonu ile etki gösterir.<sup>184</sup> En güçlü antiviral etkinlik RNA içeren solunum yolu virüslerine ve herpesvirüslere karşıdır. Ribavirin, HIV enfeksiyonuna, Lassa hummasına (insanların bir adenovirüs enfeksiyonu) ve hantavirüs enfeksiyonlarına karşı etkili bir şekilde kullanılmıştır.<sup>185</sup> Ribavirin, in-vitro olarak feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV), feline coronavirus (FCoV),<sup>186</sup> Borna disease virus (BDV),<sup>187</sup> feline herpes virüs-1 (FHV-1), feline calicivirus (FCV) ve canine parainfluenza virus (CPIV)<sup>188</sup> gibi önemli sayıda kedi ve köpek virüsüne karşı etkilidir.

Paramyxoviridae ailesinin birçok üyesine karşı iyi bilinen antiviral etkiye sahip, piyasada bulunan tek molekül 1-(b-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin, RBV)'dir.<sup>189, 190</sup> Kanin distemper tedavisinde de ribavirin in-vitro olarak kullanılmıştır. Elia ve ark.<sup>26</sup> 0.02-0.05 mM arasında değişen RBV konsantrasyonlarının in-vitro olarak CDV replikasyonunu engellemede oldukça etkili olduğunu kanıtlamışlardır.

El-Gallad<sup>30</sup> CDV'ye karşı in vitro olarak ribavirinin (RBV) sitotoksik ve antiviral etkisini araştırmış, hücre kültürleri üzerinde RBV'nin hücre büyümesini inhibe etmediği ve sitotoksik etkisinin olmadığını görmüştür. Ayrıca 10 köpeği deneysel olarak intranasal

yolla virulent CDV ile enfekte etmiş, 1 köpek hariç 3'lü gruplara ayırdığı köpeklere 10, 100 ve 200 µg/ml dozda ribavirin'i 5 gün boyunca kas içi yolla uygulamıştır. 10 µg/ml dozu alan 3 köpekten sadece biri iyileşirken diğer dozları alan hayvanların hepsinin iyileştiğini saptamıştır.

Fabiana ve ark.<sup>32</sup> 5-ethynyl-1-b-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide (EICAR)'ın in vitro olarak antiviral etkisini doğrulamak ve RBV ile karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada EICAR'ın CDV replikasyonu üzerine RBV'den daha etkili olup, 5 kat daha yüksek antiviral etkisinin olduğunu ancak RBV'den daha düşük seçiciliğe sahip olduğunu göstermişlerdir.

Carvalho ve ark.<sup>31</sup> RBV, interferon-alfa (IFN $\alpha$ ) ve RBV+ IFN $\alpha$  bileşiklerinin CDV'ye karşı in-vitro antiviral etkisini değerlendirmişlerdir. Hem RBV hem de IFN $\alpha$  CDV'ye karşı yüksek bir antiviral etkinlik göstermiştir. RBV+ IFN $\alpha$  kombinasyonu ise CDV'nin hücre içi viral inhibisyonunda daha yüksek olmakla birlikte hücre içi ve hücre dışı viral replikasyon aşamalarında antiviral aktivite sergilemiştir. Bu bileşiklerin CDV enfeksiyonu ile ilişkili klinik hastalığın tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Antiviral ajanlara karşı viral direncin gelişmesi, viral enfeksiyonlara karşı etkili yeni bileşiklere duyulan ihtiyacı artırmaktadır.<sup>191</sup> Viral hastalıkların tedavisi için klinik kullanımda herhangi bitki türevli bir ilaç olmamasına rağmen bazı doğal ürünlerin veya çeşitli türde özellikle fenolikler, kumarinler, flavanoidler ve alkaloidler içeren ürünlerden elde edilen doğal ürünlerin umut verici etkinlikleri gösterilmiştir. Özellikle flavanoidler mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak sentezlenirler. Bundan dolayı geniş antimikrobiyel etkinliğe sahiptirler ve viral replikasyonda görevli birçok temel enzimin inhibitörü oldukları iyi bilinmektedir.<sup>192</sup>

Yüksek anti-paramyxovirus aktivitesine sahip sentetik bileşikler giderek artan sayıda belirlenmesine rağmen,<sup>193, 194</sup> bitki türevi bileşiklerin keşfedilmeleri ve aktivitelerinin daha iyi tanımlanmaları hala kıymetini korumaktadır. Bitkiler çok çeşitli ve zengin antimikrobiyal özellikte sekonder metabolitleri içerdiklerinden ilaçlara kaynak oluşturabilmektedirler. Fitokimyasallar enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde sentetik bileşiklere karşı bir alternatif oluştururlar. Onların yerine geçerler veyahut dirençli virüslerin gelişmesi durumunda tercih edilecek ilk seçenek olurlar.<sup>34</sup>

Birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde çalışılan doğal ürünlerin, proanthocyanidin de dahil olmak üzere özellikle flavanoidlerin, antioksidan aktivitelerine ek olarak antibakteriyel ve antiviral etkilere de sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>195-198</sup> Yoğunlaştırılmış tanenler olarak da bilinen proanthocyanidinler, flavanoid grubuna aittirler. Bu moleküller meyve, sebze, fındık, tohum, çiçekler ve kabuklarda yaygın olarak bulunan ve doğal olarak ortaya çıkan bitki metabolitleridir. Özellikle proanthocyanidin A2 (PA2) monomerik flavanollerin yoğunlaşmasından elde edilen bir dimerik prosiyanidindir.<sup>199, 200</sup> PA2'nin farmakolojik özellikleri arasında immünmodülatör ve antioksidan aktivitesi olduğu tanımlanmıştır.<sup>201</sup>

Birçok yazar PA2'nin antiviral aktivitesini ve DNA ve RNA virüslerine karşı flavanoid yapısı ve inhibitörük etkisi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Selway<sup>202</sup> antiviral mekanizmanın etkisini hem viral polimeraz enzim inhibisyonu hem de viral nükleik asitin veya viral kapsid proteininin bağlanmasını azaltarak gerçekleştiğini ileri sürmüştür.

*Pavetta owariensis* bitkisinden elde edilen yapısal olarak PA2 benzer olan üç proanthocyanidinin herpes simplex virus (HSV) ve Cocksackie B virus'a karşı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>203, 204</sup> Birçok araştırmada bitki kaynaklı polifenollerin çoğunlukla virüs enfeksiyonunun erken evrelerini etkileyerek anti-HSV aktivitesi gösterdiği

bildirilmiştir.<sup>205-207</sup> Özellikle tanenlerin, HSV'nin konak hücrelere girişini engellediği görülmektedir.<sup>195, 208, 209</sup> Proanthocyanidinlerin influenza A virus gibi diğer virüs familyasındaki virüslere karşı da antiviral etkileri olduğu belirtilmiştir.<sup>210, 211</sup>

Iwasawa ve ark.<sup>196</sup> proanthocyanidin, feline calicivirus F9 suşu (FCV/F9) ve Coxsackievirus A7 suşuna karşı açık bir şekilde etkili olduğunu ve zarflı virüslere karşı da etkisinin olacağını umduklarını belirtmişlerdir.

Galligioni ve ark.<sup>33</sup> PA2'nin in vitro olarak CDV'ye karşı antiviral etkisini ve viral replikasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. PA2'nin VERO hücreleri üzerine toksik etkisinin olmadığını, sadece intraselüler antiviral etkiye sahip olduğunu, viral çoğalmayı ise önemli oranda azalttığını rapor etmişlerdir.

Gallina ve ark.<sup>34</sup> PA2'nin in vitro olarak CDV'ye karşı antiviral etkisini değerlendirmişler, PA2'nin CDV'ye karşı viral replikasyonun erken ve geç aşamaları sırasında antiviral etkiye sahip olduğunu, RBV'ye göre daha az sitotoksik ve daha çok seçici olduğunu bulmuşlardır. Ancak ne PA2'nin ne de RBV'nin ekstraselüler antiviral etkiye sahip olmadığını görmüşlerdir.

Carvalho ve ark.<sup>212</sup> çeşitli flavonoidlerin (kuersetin, morin, rutin ve hesperidin) ve fenolik asitlerin (sinnamik, transsinnamik ve ferulik asitler) CDV enfeksiyonuna karşı antiviral etki gösterdiğini belirlemişlerdir.

Wu ve ark.<sup>213</sup> yaptıkları çalışmada özellikle bitkiler, gıdalar ve propolis örneklerinde "kafeik asit fenetil ester" şeklinde bulunan, önemli bir fenolik bileşik olan kafeik asitin<sup>214</sup> in-vitro olarak CDV enfeksiyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini belirlemişlerdir.

Kanin distemper hastalığının diğer tedavi seçenekleri arasında mezenşimal kök hücre tedavisi denenmiştir. Pinherio ve ark.<sup>215</sup> CDV ile akut enfekte köpeklerin, kanin fetal olfaktor epitelden köken alan kök hücrelerini kullanarak tedaviye verdikleri sistemik

yanıtı araştırmışlar ancak kök hücre tedavisinin hastalığın akut fazı sırasında uygulandığında belirgin bir düzelme sağlamadığı sonucuna varmışlardır.

Bogdanchikova ve ark.<sup>216</sup> kanin distemper'in sinirsel bulgularını gösteren ve göstermeyen köpeklerin tedavisinde gümüş nanoparçacıklarının veteriner farmasötik bir bileşimini kullanmışlardır. Sinirsel bulgu gösterenlerde tedavi başarısız olurken sinirsel bulgu göstermeyen köpeklerde ise tedaviyle yüksek bir iyileşme oranı elde etmişlerdir. Gümüş nanoparçacıklarının etkinliği, düşük maliyeti ve kullanımının kolay olması gibi nedenlerle distemper tedavisine bir alternatif olacağını bildirmişlerdir.

Liu ve ark.<sup>217</sup> CDV'li köpek yavrularının tedavisinde ksenogenik anti-kanin distemper virüs antikrlerini kullanmışlardır. Tedavinin minimal yan etki ile yavrularda hayatta kalmayı artırdığını ve CDV ile enfekte nesli tükenmekte olan hayvanlarda bu tedavi yönteminin düşünülebileceğini belirtmişlerdir.

#### **2.1.10. Koruma ve Kontrol**

CDV enfeksiyonu önlemenin anahtar yolu zamanında ve düzenli bir şekilde yapılan aşılamadır.<sup>7</sup> Aşılar, kolostrum alan yavrularda, genellikle 6-16 haftalık yaşlar arasında, her 3-4 haftada bir uygulanır. Doğal enfeksiyon sonrası veya rapel aşılama sonrası oluşan bağışıklık yıllarca devam edebilir. Köpekler oldukça şiddetli virüs suşlarına veya fazla miktarda virüse maruz kalmadıkça, stres altına girmedikçe ve bağışık sistemleri baskılanmadıka oluşan bu koruma yeterli olabilir.<sup>109</sup>

Maternal antikörler anneden fetusa uterus (%3) ve kolostrum aracılığıyla (%97) aktarılmaktadır. CDV'ye karşı maternal antikörlerin yarılanma ömrü 8.4 gündür ve 12-14 haftalık yaşta saptanamayacak düzeye gelirler.<sup>218</sup> Maternal antikörler birkaç gnle 3-4 ay arasında değişen bir periyotta geçici bir bağışıklığın oluşmasına neden olur. Bu pasif bağışıklık döneminde, kolostrumda bulunan CDV antikörleri hem enfeksiyonu hem de CDV aşıları ile başarılı bir immünizasyonun oluşmasını önlemektedir.<sup>219</sup>

Çoğu yavruda maternal antikor konsantrasyonu 6-8 haftalık yaşta yeterince azalmaktadır. Bu ise hayvanları enfeksiyonlara duyarlı hale getirir ve CDV aşılarna cevap vermelerine izin verir. Bazı yavrularda ise maternal antikorlar 14 haftalıkken bile koruyucu olmakta ve CDV aşılılarıyla aşılamaı önlemektedir. Maternal antikor konsantrasyonunun her hastada ne zaman yetersiz hale geleceği rutin olarak belirlenemeyeceğinden aşılama 6-8 haftalıkken başlanmalı, her 3-4 haftada bir yapılmalı ve yavruların çoğunu korumak için 14-16 haftalık yaşa kadar devam etmelidir.<sup>135</sup>

Aşılamanın verdiği nispeten uzun süreli bağışıklığa rağmen aşılannmış köpeklerde de kanin distemper hastalığı şekillenebileceğinden periyodik olarak aşılama yapılması önerilmektedir. Bu durum özellikle bağışıklığı baskılanmış veya fazla miktarda virüse maruz kalmış yetişkin köpekler için önemli bir husustur.<sup>109</sup> Köpeklerde CDV'ye karşı aktif immünite, canlı ve attenüe aşılarnın kullanılmasıyla elde edilir. İnaktive CDV aşılarnı ise vahşi veya egzotik hayvanlarda kullanılır.<sup>218</sup> Ancak canlı aşılarnın kullanılmasına bağlı olarak aşılama sonrası 7-20. günler arasında doğal CDV enfeksiyonuna benzer klinik bulgular da oluşabilmektedir.<sup>220</sup>

CDV enfeksiyonunun kontrolünde aşı uygulamasının dışında başka yöntemlerde uygulanmaktadır. Maternal antikor titresi azalan yavrular aşılama programı bitinceye kadar diğer köpeklerden ayrı bir yerde tutulmalıdır. Barınak koşullarında solunum ya da gastrointestinal sistem bulguları olan köpekler diğer köpeklerden uzakta tutulmalı ve bakımları sağlıklı köpeklerin bakımı yapıldıktan sonra yapılmalıdır.<sup>7</sup>

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı (HADYEK) tarafından 2017/62 no'lu karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylanmıştır.

#### 3.1. Hayvan Materyallerinin Seçimi

Bu çalışmanın hayvan materyalini, iştahsızlık, halsizlik, yüksek ateş, gözyaşı ve burun akıntısı, gözde çapaklanma, öksürük, kusma ve ishal şikayetlerinden en az birine sahip, sinirsel bulgu göstermeyen, CDV'ye karşı aşısız, 2-6 aylık yaşta, her ırktan ve her iki cinsiyetten, CDV antijen (Ag) hızlı test kitleriyle ve RT-PZR testi ile CDV pozitif olduğu belirlenen 24 köpek (Şekil 3.1, 3.2, 3.3) ile klinik bulgularına göre sağlıklı, CDV antijen (Ag) hızlı test kitleriyle ve RT-PZR testi ile CDV negatif olduğu belirlenen 6 köpek (4 dişi, 2 erkek) olmak üzere toplam 30 köpek oluşturdu.



Şekil 3.1. Mukopurulent burun akıntısı ve CDV-Ag pozitif test kiti görünümü



**Şekil 3.2.** Mukopurulent burun akıntısı ve göz kapakları çevresinde çapaklanma görünümü



**Şekil 3.3.** İrinli gözyaşı akıntısı görünümü

### 3.1.1. Grupların Oluşturulması

Çalışmada kullanılan 30 adet köpek her grupta 6 adet olacak şekilde gruplara ayrıldı. Sağlıklı köpeklerden oluşan Kontrol grubu (K) ile distemperli köpeklerden oluşan Antibiyotik grubu (A), Antibiyotik+Ribavirin grubu (A+R), Antibiyotik+Proanthocyanidin grubu (A+P) ve Antibiyotik+Ribavirin+Proanthocyanidin grubu (A+R+P) olmak üzere 5 grup oluşturuldu (Tablo 3.1).

**Tablo 3. 1.** Çalışma grupları ve uygulanan tedaviler

Gruplar	Sağaltım Uygulamaları
Kontrol (K)	Kontrol grubu
Antibiyotik grubu (A)	Klasik tedavi (i.v. laktatlı ringer + % 0.9 NaCl + % 5 Dekstroz solüsyonu, 7 mg/kg/gün amoksisilin+ 1.75 mg/kg/gün klavulanik asit s.c.) 10 gün
Antibiyotik+Ribavirin grubu (A+R)	Klasik tedavi+30 mg/kg dozda <sup>221</sup> günde 1 kez ribavirin <i>per os</i> 10 gün
Antibiyotik+Proanthocyanidin grubu (A+P)	Klasik tedavi+10 mg/kg dozda <sup>222</sup> günde 1 kez proanthocyanidin <i>per os</i> 10 gün
Antibiyotik+Ribavirin+Proanthocyanidin grubu (A+R+P)	Klasik tedavi+30 mg/kg dozda günde 1 kez ribavirin <i>per os</i> +10 mg/kg dozda günde 1 kez proanthocyanidin <i>per os</i> 10 gün

### 3.2. Klinik Muayene

Öncelikle oluşturulan hasta takip formuna (Ek-2) köpeklerin yaşı, cinsiyeti, ırkı, canlı ağırlıkları, aşılama durumları, antiparaziter ilaç kullanım durumları, vücut sıcaklıkları, solunum frekansları, nabız sayıları, genel durumları, mukozalarının durumları ve hasta sahiplerinden alınan detaylı anamnez bilgileri kaydedildi. Köpekler iştah (kötü-iyi-çok iyi), dehidrasyon (var/yok, hafif-orta-şiddetli), kusma (var/yok, sıklığı), ishal (var/yok, kıvamı, rengi), öksürük (var/yok, kuru/yaş/provake), gözyaşı ve burun akıntısı (var/yok, tarafı ve kıvamı) yönünden muayene edildi. Ayrıca göz problemleri (blefarospazm, fotofobi, konjunktivitis, keratitis, körlük, kornea ülseri: var/yok), diş problemleri (enamel ve dentin hipoplazi: var/yok) ve deri problemleri (ayak

tabanlarında hiperkeratoz, planum nasale’de hiperkeratoz, karın bölgesinde püstüle kadar ilerleyen deri kalınlaşması: var/yok) yönünden de muayeneleri yapıldı. Tedavinin 0., 3., 7. ve 10. günlerinde yapılan bu muayeneler sonucu elde edilen bulgular detaylı bir şekilde hasta takip formuna kaydedildi. (Ek-2) Ayrıca klinik bulgulara 0-4 arası, ölüm’e ise 20 tam puan verilerek bir skorlama tablosu<sup>223</sup> oluşturuldu. (Tablo 3.2)

**Tablo 3.2.** Klinik bulgu skor değerleri

<b>Bulgular</b>	<b>Skor Değeri</b>	<b>Bulgular</b>	<b>Skor Değeri</b>
<b>Rektal sıcaklık</b>		<b>Gözyaşı akıntısı</b>	
• 37.1-39.3°C	0	• Yok	0
• 39.4-39.9°C	1	• Hafif	1
• 40.0-40.5°C	2	• Orta	2
• ≥40.5°C	3	• Şiddetli	3
• ≤37.0°C	3		
<b>Genel durum</b>		<b>Burun akıntısı</b>	
• Çok iyi	0	• Yok	0
• İyi	1	• Seröz	1
• Kötü	2	• Serömüköz	1
• Çok kötü	3	• Müköz	2
		• Mukopurulent	3
<b>İştah</b>		<b>Diş problemleri</b>	
• Çok iyi	0	• Yok	0
• İyi	1	• Enamel ve dentin hipoplazi	3
• Kötü	2		
• Çok kötü	3		
<b>Dehidrasyon</b>		<b>Deri problemleri</b>	
• Yok	0	• Yok	0
• Hafif	1	• Ayak tabanlarında hiperkeratoz	3
• Orta	2	• Planum nasale’de hiperkeratoz	3
• Şiddetli	3	• Karın bölgesinde püstüle kadar ilerleyen deri kalınlaşması	1
<b>Kusma</b>		<b>Sinirsel bulgular</b>	
• Yok	0	• Yok	0
• Var	1	• Var	3
<b>İshal</b>		<b>Ölüm</b>	
• Yok	0	• Yok	0
• Sulu	1	• Var	20
• Kanlı	3		
<b>Öksürük</b>			
• Yok	0		
• Var	2		
• Provake öksürük	1		

### 3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Distemper'li köpeklerden tedavi öncesi (0.), tedavinin 3.,7. ve 10. günlerinde olmak üzere toplam 4 kez kan alındı. Kontrol grubundaki köpeklerden ise bir defaya mahsus olmak üzere kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alınmasında çoğunlukla *vena cephalica antebrachii* damarı tercih edildi. Ancak bu damardan kan alınamadığı durumlarda *vena jugularis externa* damarı kullanıldı. Hematolojik parametrelerin tayini için EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)'lı tüplere (Becton Dickinson Co., USA) kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal parametrelerin tayini için distemper'li köpeklerden tedavi öncesi, tedavinin 3. günü, 7. günü ve 10. gününde olmak üzere 4 kez kan alındı. Antikoagülansız jelli tüplere (Becton Dickinson Co., USA) 8 ml kan alındı ve soğutmali santrifüjde (Beckman Coulter santrifüj, Allegra X-30R, USA) +4 °C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar otomatik pipet yardımıyla 1 ml'lik ependorf tüplere konuldu ve analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

### 3.4. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Total kan sayım cihazı (Abacus Junior Vet 5, Diatron TM, Macaristan) kullanım kılavuzuna uygun kullanılarak hematolojik parametrelerin analizi yapıldı. Kan parametrelerinden total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MON), nötrofil (NEU), eozinofil (EOS), bazofil (BAS), eritrosit (RBC), hemogloblin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemogloblin miktarı (MCH), ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu (MCHC) ve trombosit (PLT) değerleri kaydedildi.

Biyokimya otoanalizörü (Mindray BS 300 chemistry analyzer, China) kullanım kılavuzuna uygun kullanılarak biyokimyasal parametrelerin analizi yapıldı. Serum kreatinin (CREA), glikoz, kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), amilaz (AMY), kreatinin kinaz (CK), kreatinin kinaz-MB (CK-MB), kolesterol (CHOL),

trigliserid (TRIG), albümin (ALB), total protein (TP), globülin (GLOB), fosfor (P), kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) konsantrasyonları kaydedildi.

### **3.5. Virolojik Analizler**

#### **3.5.1. İmmunokromatografik Test**

Klinik bulgulardan kanin distemper hastalığından şüphe edilen köpeklerden ve kontrol grubundaki sağlıklı köpeklerden burun ve göz swabı örnekleri alındı. CDV antijen varlığını tespit etmek için immunokromatografik esaslı test kiti (Cat. No: RG11053 Bionote, Anigen Rapid CDV Ag test kit, Korea) kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde kullanıldı. Göz ve burundan alınan swap örneği, 300 µl sulandırıcı içeren tüp içine batırıldı. Swap örneği ile sulandırıcının iyi bir şekilde karışması için en az 10 saniye boyunca karıştırma işlemi yapıldı. Karıştırılmış numuneden 4 damla test kitinin numune alanına yavaş bir şekilde damlatıldı ve 5-10 dakika sonra sonuçlar yorumlandı. Test kitinin kullanım kılavuzunda belirtildiği üzere test ve kontrol bandında çift çizgi orta çıkanlar CDV-Ag yönünden pozitif, kontrol bandında çizgi olup test bandında çizgi olmayanlar ise negatif olarak kabul edildi.

#### **3.5.2. RT-PZR testi**

##### **Burun ve Göz Swap Örneklerinin Hazırlanması**

Virolojik analiz için viroloji laboratuvarına gönderilen her bir swap numunesine virüsün kurumasını engellemek amacıyla 1 ml antibiyotikli (penisilin+streptomisin) izotonik PBS (Phosphate Buffer Saline) eklendi. Swapta bulunan virüs partiküllerinin sıvıya geçmesi için vortex işlemi uygulandı. Daha sonra süpernatant bir ependorf tüpe konuldu. Süpernatantın içindeki kaba partikülleri uzaklaştırmak için +4 °C'de 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstteki sıvıdan 200 µl alınarak yeni bir ependorf tüpe aktarıldı ve ekstraksiyon işlemine kadar -20 °C de bekletildi.

Her bir hayvandan tedavi başladıktan sonra tedavinin 7. ve 10. günlerinde ve tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde burun ve göz swabı örnekleri toplandı.

### **Lökosit Örneklerinin Hazırlanması**

Kandaki virüs partiküllerinin varlığını saptamak için EDTA'lı tüplere (Becton Dickinson Co., USA) 4 ml kan örnekleri alınarak viroloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara ulaşan kan örnekleri +4° C'de max 2000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Süre sonunda çıplak gözle virüsün kanda bulunduğu zaman içerisinde taşındığı lökosit tabakası toplandı ve içerisinde 200 µl izotonik PBS bulunan bir tüpe konuldu. Toplanan lökositler ekstraksiyon işlemine kadar -20° C'de bekletildi.

Bu işlemler her bir hayvan için tedavi başladıktan sonra tedavinin 7. ve 10. günlerinde ve tedavi sonrası 5. ve 10.günlerde lökosit örnekleri alınarak gerçekleştirildi.

### **Ekstraksiyon**

Burun ve göz swap örnekleri ile lökosit örnekleri -20 °C'den çıkarılıp oda ısısında çözünmesi sağlandı. Çözünme sonrası yeni bir tüpe her bir örnekten 200 µl alındı ve ekstraksiyon işlemine geçildi. Ekstraksiyon için GF-1 Viral nükleik asit ekstraksiyon kiti (GF-1 Nucleic Acid Extraction Kits, GF-RD-100, Vivantis Malezya) kullanıldı. Kit kullanılırken firmanın prosedürü takip edildi. Ekstraksiyon sonrası örnekler cDNA sentezine kadar -20 °C' de bekletildi.

### **RT reaksiyonu (Komplementer DNA sentezi, cDNA)**

Ekstraksiyon sonrası olası RNA'nın DNA'ya çevrilmesi için reverse transkriptaz enzimi kullanıldı. Bu işlem için RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Kat no: K1621, Thermo Fisher Scientific, Almanya) kullanıldı. Prosedür firmanın öngördüğü metotla yapıldı. Oluşan cDNA'lar PZR işlemine kadar -20 °C'de bekletildi.

### **PZR**

Paramyxovirusun hemaglutinin (H) gen bölgesinin ilgili ürününün elde edilmesi

amacıyla Trebbien ve ark.<sup>224</sup> tarafından bildirilen primer ve yöntem kullanılarak PZR reaksiyonu gerçekleştirildi. PZR sonrası oluşan ürünler agaroz jelde yürütüldü ve UV ışık altında görüntülendi. Marker varlığında ürünler hizalanarak pozitiflikler belirlendi.

### 3.6. Tedavi Protokolü

Hızlı test kiti ve RT-PZR testi ile CDV-Ag pozitif olarak belirlenen köpeklere iç ve dış parazit bulunma ihtimaline karşı oral yolla, her 10 kg canlı ağırlık için 1 tablet olacak şekilde fenbendazol, pyrantel pamoat ve prazikuantel içeren (Caniverm 700 mg Oral Tablet, İntermed) tablet yutturuldu. Deri altı yolla 0.2 mg/kg dozunda ivermektin (Alfamec %1, Ege Vet) uygulandı. Bu işlemden 1 gün sonrasına tedavi öncesi denildi ve köpeklerin *vena cephalica antebraçhii*'sine intravenöz kateter yerleştirildi.

Antibiyotik grubundaki köpeklere klasik tedavi olarak antibiyotik ve sıvı sağaltımı uygulandı. Bu amaçla 7 mg/kg/gün amoksisilin+ 1.75 mg/kg/gün klavulanik asit (Synulox, Zoetis, USA), 10 gün boyunca, günde bir kez (G1K), deri altı yolla (SC) uygulandı. Sıvı sağaltımının endike olduğu durumlarda, *vena cephalica antebraçhii*'ye yerleştirilen katater aracılığıyla köpeğin sıvı açığı hesaplanarak (Sıvı açığı (ml) = vücut ağırlığı (kg) x % dehidrasyon x 1000)<sup>225</sup> uygun miktarda ve kombinasyonlarda laktatlı ringer, % 0.9 NaCl ve % 5 dekstroz solüsyonları kullanıldı.

Antibiyotik+Ribavirin grubundaki köpeklere klasik tedavinin yanında 30 mg/kg dozda<sup>221</sup> ribavirin tablet (Copegus, Roche, ABD) G1K, *per os*, 10 gün boyunca verildi.

Antibiyotik+Proanthocyanidin grubundaki köpeklere klasik tedavinin yanında proanthocyanidin (Üzüm çekirdeği ekstresi, *Vitis vinifera*) içeren proanthocyanidin film tablet (Proanthocyanidin, GNC, ABD) 10 mg/kg dozda, G1K, *per os* yoldan 10 gün boyunca verildi.

Antibiyotik +Ribavirin+Proanthocyanidin grubundaki köpeklere klasik tedavinin yanında 30 mg/kg dozda ribavirin tablet+10 mg/kg dozda proanthocyanidin film tablet G1K, *per os* yoldan 10 gün boyunca verildi.

Kontrol grubundaki köpeklere de kan alımından 1 gün önce oral yolla, her 10 kg canlı ağırlığa 1 tablet olacak şekilde fenbendazol, pyrantel pamoat ve prazikuantel içeren (Caniverm 700 mg Oral Tablet, İntermed) tablet yutturuldu. Deri altı yolla 0.2 mg/kg dozunda ivermectin (Alfamec %1, Ege Vet) uygulandı.

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Tedavinin 0., 3., 7. ve 10. günlerinde grup içi ve gruplar arasındaki istatistik analizinde Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testi (Duncan) yapıldı. Elde edilen parametrelerin ortalama değerleri ile standart sapmaları (SD) sunuldu.

### 3.8. Kullanılan Alet ve Cihazlar

CİHAZ	FİRMA
Kan Sayım Cihazı	Abacus Junior Vet5, Diatron™, Hungary
Biyokimya Analizörü	Mindray BS 300, China
-80° Derin Dondurucu	ESCO, Lexicon, ULT Freezer, USA
Santrifüj	Beckman Coulter, Allegra X-30R, USA
UV ışık cihazı	Vilber Lourmat, Fransa
Thermal Cykler	Verity, Applied Bioscience, USA
Santrifüj	Micro 220R, Hettich, UK
Jel Elektroforez	Thermo Scientific, Germany
Distile su cihazı	GFL 2001/2, Germany
Otomatik pipet	Ependorf Research, Germany

## 4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyet ile ilgili bilgileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Köpeklerin ırklarını genel olarak melez ırk oluşturdu. Cinsiyet 24 hasta hayvanda 13 dişi, 11 erkek ve 6 sağlıklı hayvanda 4 dişi ve 2 erkek olarak dağıldı. Köpeklerin ortalama canlı ağırlıkları 6.7 kg, ortalama yaşları ise 3.5 aylıktı.

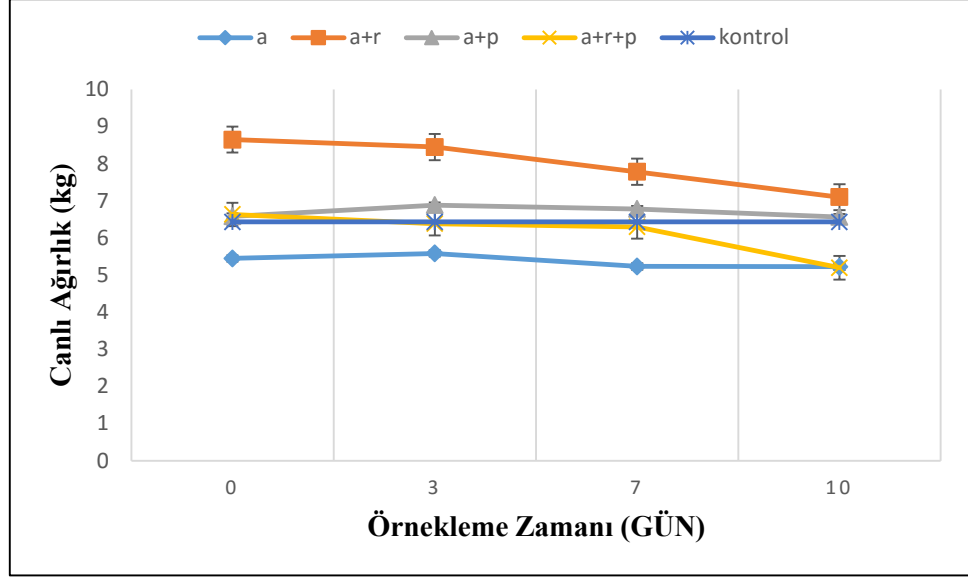
**Tablo 4. 1.** Gruplardaki köpeklerin ırk, yaş ve cinsiyetleri

Hayvan no	Kontrol grubu	A grubu	A+R grubu	A+P grubu	A+R+P grubu
1	Melez, 2 aylık, erkek	Kangal melezi, 2 aylık, dişi	Border Colie, 3 aylık, erkek	Kangal, 2 aylık, dişi	Melez, 3 aylık, erkek
2	Melez, 5 aylık, dişi	Melez, 4 aylık, dişi	Jack Russell Terrier melezi, 6 aylık, dişi	Melez, 3 aylık, dişi	Melez, 4 aylık, dişi
3	Melez, 2 aylık, dişi	Kangal melezi, 2 aylık, erkek	Kangal melezi, 4 aylık, dişi	Melez, 2 aylık, dişi	Melez, 5 aylık, dişi
4	Melez, 4 aylık, erkek	Melez, 2.5 aylık, erkek	Melez, 2 aylık, erkek	Melez, 4 aylık, erkek	Melez, 2 aylık, dişi
5	Melez, 2 aylık, dişi	Melez, 2.5 aylık, dişi	Melez, 4 aylık, erkek	Melez, 5 aylık, erkek	Melez, 3 aylık, erkek
6	Kangal, 4 aylık, dişi	Melez, 5 aylık, dişi	Kangal melezi, 4.5 aylık, dişi	Melez, 6 aylık, erkek	Rus Finosu, 5.5 aylık, erkek

### 4.1. Klinik Bulgular

Çalışmada kullanılan köpeklerin tedavi öncesi (0.) ve tedavinin 3., 7. ve 10. günlerine ait ortalama canlı ağırlıklarındaki değişimler Şekil 4.1’de gösterildi. Köpeklerin canlı ağırlıklarında tedavinin 10. gününde tedavi öncesine göre genellikle azalmalar şekillendi. En fazla canlı ağırlık kaybı A+R grubunda ikinci olarak A+R+P grubunda oldu. A+P ve A grupları ise sırasıyla ortalama canlı ağırlık kaybının en az şekillendiği gruplar oldu ve genel olarak tedavi öncesi kilolarını korudular.

Çalışmada kullanılan 24 hasta köpeğin 19 tanesinde (19/24) tedavi öncesinde genel olarak tespit edilen klinik bulgu burun akıntısıydı. Bunu sırasıyla gözyaşı akıntısı ve gözde çapaklanma (16/24), yüksek ateş (14/24), öksürük (13/24), ishal (13/24),



**Şekil 4.1.** Grupların ortalama canlı ağırlık değişimleri

dehidrasyon (12/24), deri problemleri (9/24), ölüm (9/24), genel durumun kötü olması (4/24), kusma (3/24), iştahsızlık (2/24) ve diş problemleri (2/24) oluşturdu. Klinik bulguların tedavi süresince grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada nasıl bir değişim gösterdiği skorlama değerleri kullanılarak oluşturulan tabloda sunuldu. (Tablo 4.2)

Hastalığın sinirsel formundaki köpekler çalışmaya dahil edilmedi. Fakat tedavi süresince 24 hayvanın sadece 3'ünde (2'si A+R+P grubunda ve 1'i A grubunda) (3/24) sinirsel belirtiler ortaya çıktı. A+R+P grubunda bir köpekte (5 no'lu) tedavinin 7. günü arka bacak kasları ve boyun kaslarında istemsiz kasılmalar şekillendi ve akşam saatlerinde ölüm gerçekleşti. A+R+P grubundaki başka bir köpekte (6 no'lu) tedavinin 7. gününde sol göz kapağında istemsiz kasılmalar ve kafayı sağa çekme tarzında sinirsel belirtiler oluştu, progresif bir tarzda ilerledi ve tedavi sonrası sabahı ölüm gerçekleşti. A grubundaki bir köpekte ise (1 no'lu) tedavinin 9. günü sabahı masseter ve frontal kaslarda ve boyun kaslarında istemsiz kasılmalar şekillendi ve birkaç saat sonra ölüm şekillendi.

**Tablo 4.2.** Klinik bulguların tedavi süresince grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalardaki değişimleri.

Bulgu	Gün Grp	1				2				3				4				5				6							
		0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10				
		Kusma	A	0	0	1	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AR	1	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
ARP	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1	-	0	0	1	-	0	1	0	-	0	1	0	-	0	0	0	0	
İshal	A	0	0	1	-	0	0	1	0	1	1	1	-	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	
AR	3	0	0	0	0	1	1	3	-	1	0	1	-	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	
AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
ARP	0	3	3	-	1	0	1	-	1	1	1	-	0	1	3	-	1	1	3	-	3	3	1	1	3	3	1	1	
Öksürtük	A	2	2	2	-	2	2	2	2	0	1	1	-	2	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2
AR	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	2	-	0	2	2	2	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	
AP	0	0	0	1	0	0	2	2	0	1	2	2	0	1	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	
ARP	2	2	2	-	2	2	2	-	2	0	0	-	0	0	0	-	2	2	0	-	1	1	1	1	1	1	1	1	
Gözyaşı	A	0	0	0	-	2	0	0	0	2	0	1	-	0	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
AR	1	0	0	0	0	3	0	0	-	0	0	1	-	1	0	0	0	3	1	0	0	3	0	0	3	0	0	3	
AP	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1	1	3	3	2	3	3	2	3	
ARP	0	0	2	-	2	2	2	-	1	1	1	-	1	0	0	-	2	0	0	-	0	0	0	1	0	0	0	1	
BurunAkıntısı	A	1	0	3	-	1	1	3	3	1	1	1	-	1	2	2	3	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	
AR	0	0	0	0	0	1	1	1	-	3	3	2	-	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
AP	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	3	3	1	3	3	1	3	
ARP	1	3	3	-	3	3	3	-	2	2	2	-	0	0	0	-	2	2	2	-	0	1	1	3	0	1	1	3	
Rekt. Sıcaklık	A	0	0	1	-	1	0	1	3	1	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
AR	0	0	0	0	0	3	1	1	-	2	0	0	-	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AP	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	3	0	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ARP	0	1	0	-	1	0	3	-	2	0	0	-	0	0	3	-	1	1	3	-	2	1	0	3	2	1	0	3	
Genel Durum	A	0	1	3	-	0	0	2	3	0	0	2	-	0	0	1	0	1	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	
AR	1	1	1	1	1	1	2	2	-	1	1	2	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
AP	1	1	0	0	0	1	1	0	0	2	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	
ARP	2	2	3	-	2	2	2	-	0	0	1	-	0	0	3	-	1	1	3	-	1	2	1	3	1	2	1	3	
İştah	A	1	0	2	-	0	0	2	3	0	0	1	-	0	0	0	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
AR	1	0	0	0	0	1	2	3	-	1	1	2	-	0	0	0	1	1	0	2	1	1	1	2	3	1	1	2	3
AP	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	0	0	0	0	
ARP	0	2	3	-	2	2	2	-	1	2	2	-	0	1	1	-	1	2	3	-	1	2	2	1	1	2	2	1	
Dehidrasyon	A	0	0	3	-	0	0	2	3	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
AR	1	0	0	0	0	2	1	2	-	1	1	2	-	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	1	0	1	0	2	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	
ARP	1	2	2	-	3	2	3	-	1	2	2	-	0	0	3	-	2	2	3	-	2	2	2	3	2	2	2	3	

**Tablo 4.2. (devamı).** Klinik bulguların tedavi süresince grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalardaki değişimleri.

Bulgu	Gün	1				2				3				4				5				6							
		0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10				
Dış Problemi	A	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AR	0	0	0	0	3	3	3	-	3	3	3	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ARP	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0
Deri Problemi	A	0	0	0	-	3	3	3	3	0	0	0	-	0	0	3	3	3	3	3	3	0	0	0	3	0	0	0	3
	AR	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	ARP	0	0	0	-	3	3	3	-	0	0	3	-	1	0	0	-	3	3	3	-	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinirsel Bulgu	A	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AR	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ARP	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	3	-	0	0	3	3	0	0	3	3
Ölüm	A	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AR	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ARP	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0

Gruplardaki her hayvanın rektal sıcaklığı, genel durumu, iştah, dehidrasyon, kusma, ishal, öksürük, gözyaşı akıntısı, burun akıntısı, dış problemleri, deri problemleri, sinirsel bulgular ve ölüm durumu skorlanarak A grubu verileri Tablo 4.3'te, A+R grubu verileri Tablo 4.4'te, A+P grubu verileri Tablo 4.5'te ve A+R+P grubu verileri ise Tablo 4.6'da sunuldu. Klinik skorlar en yüksekten en düşüğe doğru A+R+P grubu (349), A grubu (244), A+R grubu (188) ve A+P grubu (182) olarak belirlendi. Buna göre klinik bulguların en kötü olduğu grup 349 skor değeri ile A+R+P grubu oldu. A+R+P grubundaki hayvanların tedavinin başlamasıyla birlikte genel durumlarında hızlı bir şekilde bozulma olduğu, iştahlarının daha da kötüye gittiği, kanlı dışkılama ve dehidrasyon oranlarında artış olduğu ve seröz burun akıntısının çoğunlukla mukopurulent kıvama dönüştüğü tespit edildi (Şekil 4.2).

**Tablo 4.3.** A grubundaki hayvanların klinik skorları.

Hayvan no	1				2				3				4				5				6			
	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Günler	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Rektal sıcaklık	0	0	1	-	1	0	1	3	1	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
Genel durum	0	1	3	-	0	0	2	3	0	0	2	-	0	0	1	0	1	0	2	1	1	1	1	1
İştah	1	0	2	-	0	0	2	3	0	0	1	-	0	0	0	0	1	1	2	1	1	0	0	0
Dehidrasyon	0	0	3	-	0	0	2	3	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
Kusma	0	0	1	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İshal	0	0	1	-	0	0	1	0	1	1	1	-	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Öksürük	2	2	2	-	2	2	2	2	0	1	1	-	2	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	2
Gözyaşı akıntısı	0	0	0	-	2	0	0	0	2	0	1	-	0	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1
Burun akıntısı	1	0	3	-	1	1	3	3	1	1	1	-	1	2	2	3	1	2	2	2	3	3	3	3
Diş problemleri	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deri problemleri	0	0	0	-	3	3	3	3	0	0	0	-	0	0	3	3	3	3	3	3	0	0	0	3
Sinirsel bulgular	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Toplam (244)</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>11</b>

**Tablo 4.4.** A+R grubundaki hayvanların klinik skorları.

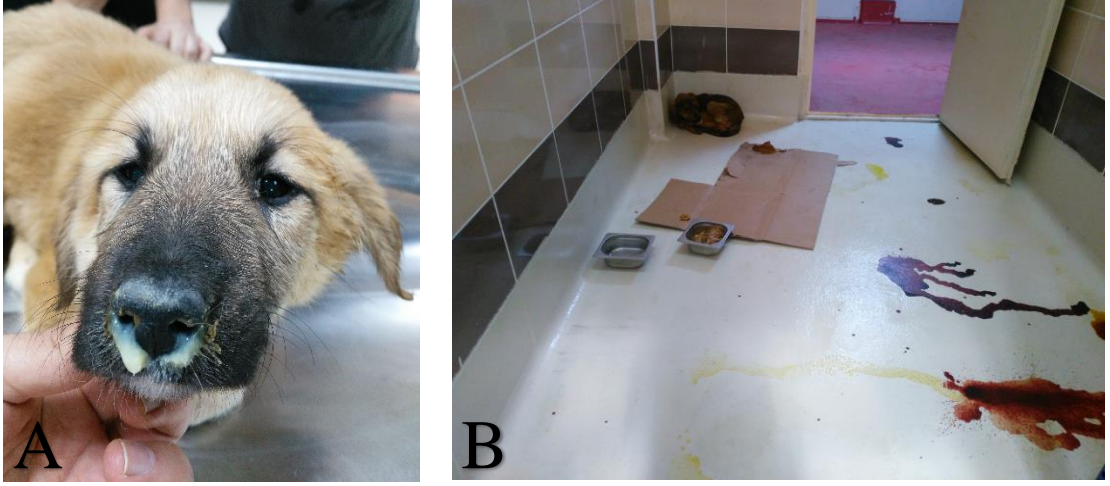
Hayvan no	1				2				3				4				5				6			
	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Günler	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Rektal sıcaklık	0	0	0	0	3	1	1	-	2	0	0	-	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Genel Durum	1	1	1	1	1	2	2	-	1	1	2	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
İştah	1	0	0	0	1	2	3	-	1	1	2	-	0	0	0	1	1	0	2	1	1	1	2	3
Dehidrasyon	1	0	0	0	2	1	2	-	1	1	2	-	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
Kusma	1	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
İshal	3	0	0	0	1	1	3	-	1	0	1	-	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
Öksürük	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	2	-	0	2	2	2	1	1	1	0	0	1	1	1
Gözyaşı akıntısı	1	0	0	0	3	0	0	-	0	0	1	-	1	0	0	0	3	1	0	0	3	0	0	3
Burun akıntısı	0	0	0	0	1	1	1	-	3	3	2	-	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Diş problemleri	0	0	0	0	3	3	3	-	3	3	3	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deri problemleri	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sinirsel bulgular	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Toplam (188)</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>9</b>

**Tablo 4.5.** A+P grubundaki hayvanların klinik skorları.

Hayvan no	1				2				3				4				5				6				
	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	
Rektal sıcaklık	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	3	0	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	
Genel durum	1	1	0	0	1	1	0	0	2	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	0	0	
İştah	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1	1	1	2	2	2	2	1	0	0	0	0	
Dehidrasyon	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	1	0	1	0	2	0	1	2	0	0	0	0	
Kusma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
İshal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	
Öksürük	0	0	0	1	0	0	2	2	0	1	2	2	0	1	2	1	2	2	1	1	1	2	2	2	
Gözyaşı akıntısı	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1	1	1	3	3	2	3
Burun akıntısı	1	1	3	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	3	3	1	3	
Diş problemleri	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Deri problemleri	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	
Sinirsel bulgular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ölüm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Toplam (182)</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	

**Tablo 4.6.** A+R+P grubundaki hayvanların klinik skorları.

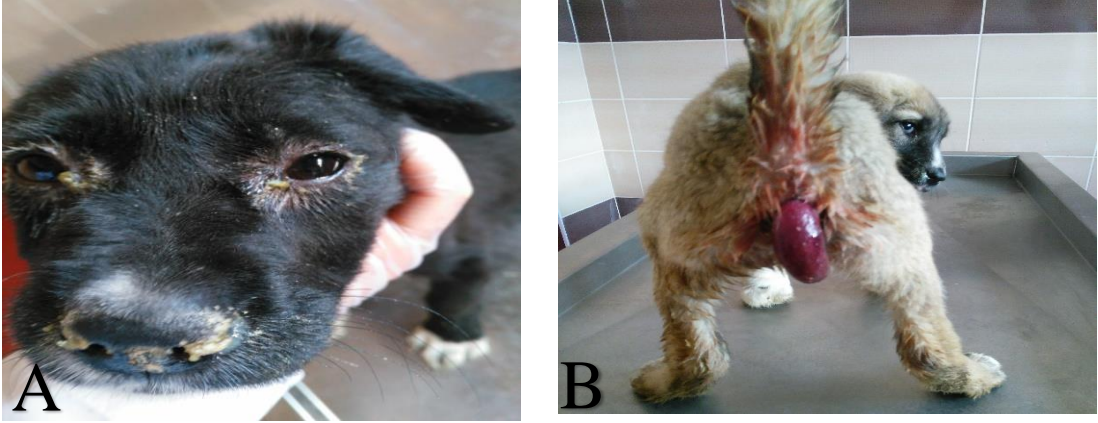
Hayvan no	1				2				3				4				5				6			
	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Günler	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10	0	3	7	10
Rektal sıcaklık	0	1	0	-	1	0	3	2	2	0	0	-	0	0	3	-	1	1	3	-	2	1	0	3
Genel Durum	2	2	3	-	2	2	2	2	0	0	1	-	0	0	3	-	1	1	3	-	1	2	1	3
İştah	0	2	3	-	2	2	2	2	1	2	2	-	0	1	1	-	1	2	3	-	1	2	2	1
Dehidrasyon	1	2	2	-	3	2	3	3	1	2	2	-	0	0	3	-	2	2	3	-	2	2	2	3
Kusma	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1	-	0	1	0	-	0	0	0	0
İshal	0	3	3	-	1	0	1	1	1	1	1	-	0	1	3	-	1	1	3	-	3	3	1	1
Öksürük	2	2	2	-	2	2	2	2	2	0	0	-	0	0	0	-	2	2	0	-	1	1	1	1
Gözyaşı akıntısı	0	0	2	-	2	2	2	2	1	1	1	-	1	0	0	-	2	0	0	-	0	0	0	1
Burun akıntısı	1	3	3	-	3	3	3	3	2	2	2	-	0	0	0	-	2	2	2	-	0	1	1	3
Diş problemi	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0
Deri problemi	0	0	0	-	3	3	3	3	0	0	3	-	1	0	0	-	3	3	3	-	0	0	0	0
Sinirsel bulgular	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	3	-	0	0	3	3
Ölüm	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0
<b>Toplam (349 )</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>18</b>



**Şekil 4.2.** A+R+P grubunda; A: 1 no'lu köpekte tedavinin 7. gününde görülen mukopurulent burun akıntısı, B: 4 no'lu köpekte 7. günde görülen kanlı ishal.

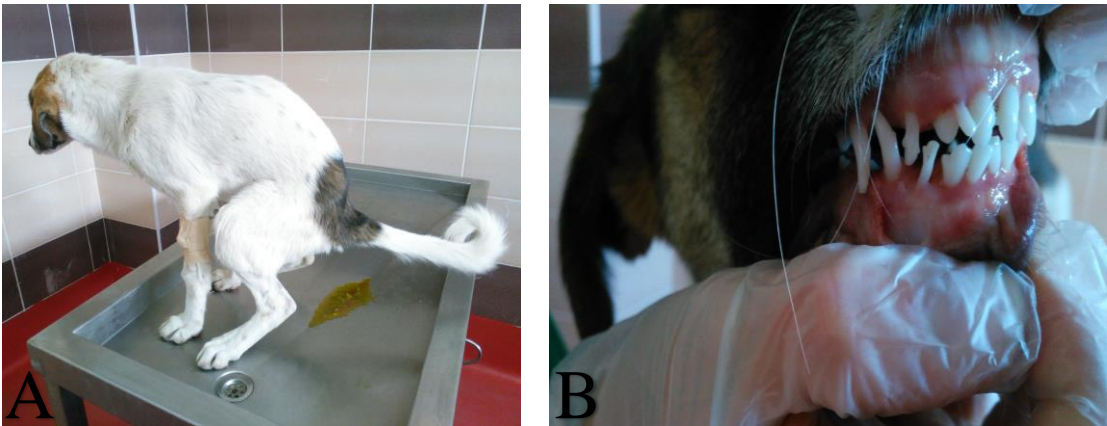
Ayrıca bu gruptaki hayvanların çoğunda (5/6) tedavi öncesinde ishal, öksürük, çeşitli derecelerde dehidrasyon, gözyaşı akıntısı ve çapaklanma saptandı. En çok ölüm (4/6) bu grupta şekillenmiş olup 1 ve 3 no'lu hayvanlar sırasıyla tedavinin 9. günü ve 8. günü gecesi 4 ve 5 no'lu hayvanların ikisi ise tedavinin 7. günü akşamı öldü. Ayrıca bu grupta 5 ve 6 no'lu köpeklerde tedavinin 7. günü sinirsel belirtiler oluştu.

Klinik bulguların en kötü olduğu ikinci grup 244 skor değeri ile A grubundaki köpeklerdi. Bu gruptaki köpeklerde tedavi öncesinde saptanan klinik bulgular çoğunlukla öksürük, burun ve gözyaşı akıntısı daha az olarak ise ishaldi (Şekil 4.3) Tedaviye rağmen öksürüğün geçmediği, başlangıçta çoğunlukla seröz olan burun akıntısının sonraları mukopurulent kıvama dönüştüğü ve çoğunlukla genel durumlarının kötüleştiği gözlemlendi. 3 no'lu köpekte tedavinin 7. gününde ishale bağlı olarak barsak prolapsusu oluştu ve cerrahi müdahale yapılarak düzeltildi (Şekil 4.3). Bu gruptaki 1 ve 3 no'lu hayvanlar sırasıyla tedavinin 9. günü akşamı ve sabahı öldü. Bu grupta ölüm sayısı 2 tane idi.



**Şekil 4.3.** A: A grubunda 4 no'lu hayvanda gözyaşı akıntısı, gözde çapaklanma ve burun akıntısı, B: 3 no'lu köpekte tedavinin 7. günü oluşan barsak prolapsusu.

188 skor değeri ile klinik bulguların en kötü olduğu üçüncü grup A+R grubudur. Bu gruptaki hayvanların çoğunda tedavi öncesi hakim olan klinik bulgular ishal (Şekil 4.4) ve gözde çapaklanmaydı. Tedaviyle birlikte iki köpek hariç diğer köpeklerin hepsi tedavi öncesi genel durumlarını korudular. Sadece bu gruptaki iki köpekte (2 ve 3 no'lu) diş problemleri görüldü (Şekil 4.4). Gözyaşı akıntısı ve çapaklanma sorunu 3 ve 6 no'lu köpekler (Şekil 4.5 ve 4.6) hariç diğer köpeklerin hepsinde ortadan kalktı. Tedavi öncesi sadece 1 ve 2 no'lu iki köpekte kusma tespit edildi ve tedaviyle birlikte kusma kesildi. Tedavi süresince 2 ve 3 numaralı iki köpekte iştah ve genel durum kötüye gitti, dehidrasyon şiddeti arttı ve sırasıyla tedavinin 8. günü sabahı ve tedavinin 10. günü sabahı ölüm şekillendi. Böylelikle bu grupta da ölüm sayısı 2 oldu.



**Şekil 4.4.** A: A+R grubunda 2 no'lu köpekte sulu sarı ishal, B: enamel ve dentin hipoplazisi ve dişlerde sallanma.



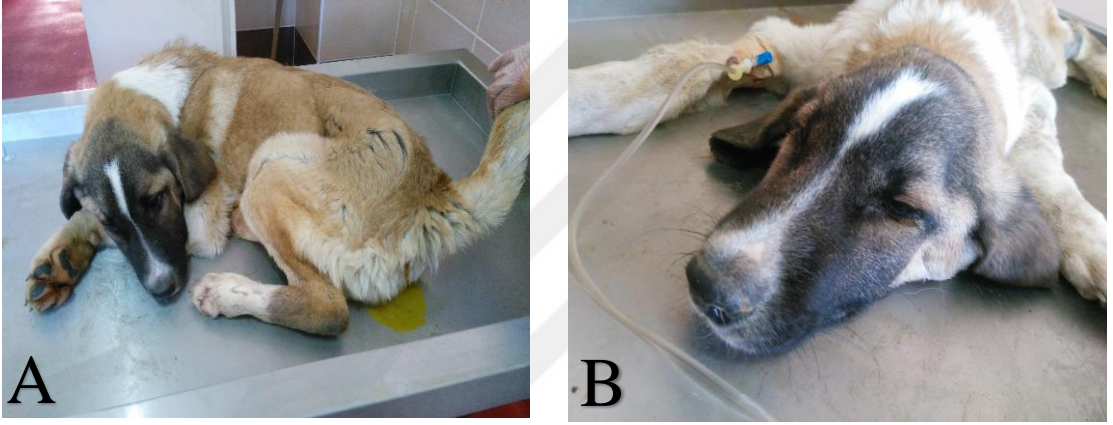
**Şekil 4.5.** A: A+R grubunda 3 no'lu köpekte tedavi öncesi mukopurulent burun akıntısı ve gözde hafif çapaklanma, B: Tedavinin 10. günü azalmış burun akıntısı, artmış gözde çapaklanma.



**Şekil 4.6.** A: A+R grubunda 6 no'lu hayvanda tedavi öncesi, B: Tedavinin 10. günü saptanan gözde çapaklanma.

Klinik skorların toplamı 182 ile en iyi olan grup A+P grubu oldu. Bu gruptaki köpeklerin hepsinde tedavi öncesi saptanan ortak klinik bulgu burun akıntısı oldu. 3 ve 5 no'lu köpeklerde genel durum bozukluğu, dehidrasyon, ishal (Şekil 4.7) ve gözyaşı akıntısı, 5 no'lu köpekte ayrıca kötü iştah ve öksürük, 6 no'lu köpekte ise sadece öksürük ve gözyaşı akıntısı saptandı. Tedaviyle birlikte 1, 2 ve 6 no'lu köpeklerin “iyi” olan genel

durumları tedavi sonrası “çok iyi” seviyesine ulaştı, 4 ve 5 no’lu köpeklerin tedavi öncesi sırasıyla “iyi” ve “kötü” olan genel durumlarında değişiklik olmadı. Sadece 3 no’lu köpeğin tedavi öncesi genel durumu “kötü” iken tedavi sonrası “çok kötü” seviyesine geldi. Genel olarak köpeklerde tedavinin 10. günü ortak olarak saptanan klinik bulgular öksürük, gözyaşı ve burun akıntısı oldu. A+P grubunda 3 no’lu köpekte tedavinin 9. günü ishale bağlı olarak barsak prolapsusu şekillendi ve cerrahi müdahale yapılarak problem giderildi (Şekil 4.8).



**Şekil 4.7.** A: A+P grubunda 5 no’lu köpekte sulu sarı ishal, B: Orta şiddette dehidrasyon ve letarji.



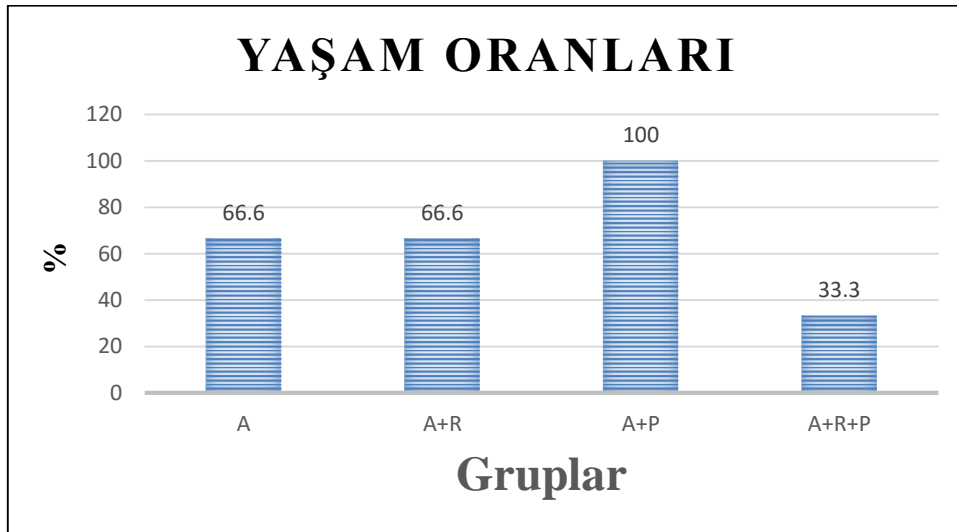
**Şekil 4.8.** A+P grubunda 3 no’lu köpekte tedavinin 9. gününde oluşan barsak prolapsusu.

Grupların 0., 3., 7., ve 10. günlerine ait klinik skor değerleri Tablo 4.7’de sunuldu. Tabloya göre tedavi öncesi klinik skor değeri en düşük A grubu çıkmış ve bunu sırasıyla A+P, A+R ve A+R+P grubu izledi. Tedavinin 10. günü ile tedavi öncesi skor değerleri karşılaştırıldığında skor değeri en çok artış gösteren A+R+P ve ikinci olarak A grubu oldu. A+R ve A+P gruplarındaki artış eşit miktarda şekillendi.

**Tablo 4.7.** Grupların tedavi günlerine ait klinik skor değerleri.

Gruplar	0	3	7	10	Toplam
A	41	37	72	94	<b>244</b>
A+R	51	27	48	62	<b>188</b>
A+P	45	37	44	56	<b>182</b>
A+R+P	63	68	100	118	<b>349</b>

Gruplarda tedavi süresince hayatta kalma oranları Şekil 4.8’de gösterildi. A grubundaki 6 köpekten 4 tanesi (%66.6), A+R grubundaki 6 köpekten 4 tanesi (%66.6), A+P grubundaki 6 köpekten 6’sı (%100) ve A+R+P grubundaki 6 köpekten 2 tanesi (%33.3) hayatta kaldı.



**Şekil 4.8.** Gruplarda tedavi süresince hayatta kalma oranları.

## 4.2. Hematolojik Bulgular

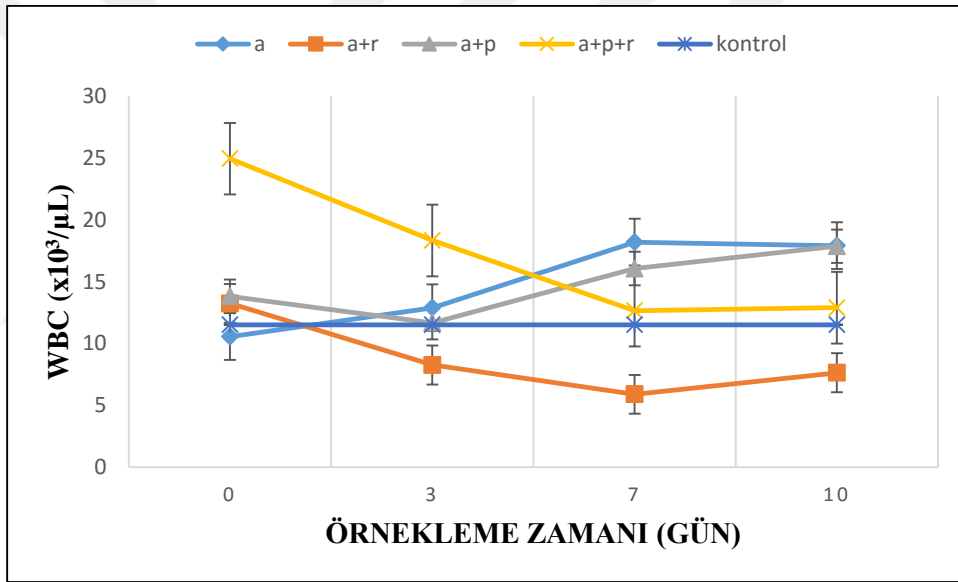
Grupların ortalama lökosit değerleri, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.8’de, grupların ortalama total lökosit değerleri ise Şekil 4.9’da gösterildi. A+R+P grubunda tedavinin 10. günü köpeklerin ölmeleri sonucu sadece 2 köpek kalması nedeniyle bu grubun 10. gün verileri tabloda gösterildi ancak istatistiksel hesaplamaya tabi tutulmadı.

A grubunun ortalama total lökosit değerleri, tedavinin 3. günü 0. güne göre hafif bir artış gösterdi, bu artış 7. ve 10. günlerde daha fazla oldu. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Benzer Şekilde A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama total lökosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7. ve 10. günlerde daha fazla olmak üzere bir artış Şekillenmiş olup, bu artışında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

A+R grubunun ortalama total lökosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. günlerinde 0. güne göre istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $P<0.05$ ). A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama total lökosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0. gün değeri yüksek çıkarken diğer günlerdeki değerler sayısal olarak düşük ıktı.

A+P grubunun ortalama total lökosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. gün değerinde hafif bir azalma; 0. ve 3. gün değerlerine göre 7. ve 10. gün değerlerinde ise bir artma belirlendi. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama total lökosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 0., 7. ve 10. gün değerleri yüksek, 3. gün değeri ise aynı seviyelerde seyretmiş olup istatistiksel olarak bir fark belirlenmedi.

A+R+P grubunun ortalama total lökosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0.gün ortalama total lökosit değerlerinin diğer günlerden yüksek olduğu görüldü. Tedavinin diğer günlerinde 0.güne göre ortalama total lökosit değerlerinde sayısal olarak giderek bir azalma şekillendi ve en çok azalma 7. günde oluştu. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R+P grubunun ortalama total lökosit değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırmasında istatistiksel bir fark elde edilmedi. Ancak A+R+P grubunun tedavinin tüm günlerdeki değerlerinin Kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4.9. Grupların ortalama total lökosit değerleri.

Ortalama total lökosit değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmamakla beraber 0. gün değerleri içerisinde A+R+P grubu değerleri diğer gruplara göre sayısal olarak oldukça yüksek çıkmış olup, en düşük değer A grubunda bulundu. 3. gün değerleri içerisinde en yüksek değer yine A+R+P grubunda belirlenirken, en düşük değer A+R grubunda belirlendi. 7. gün değerleri kıyaslandığında en yüksek değer A grubunda, en düşük değer ise A+R grubunda olduğu görüldü. 10.

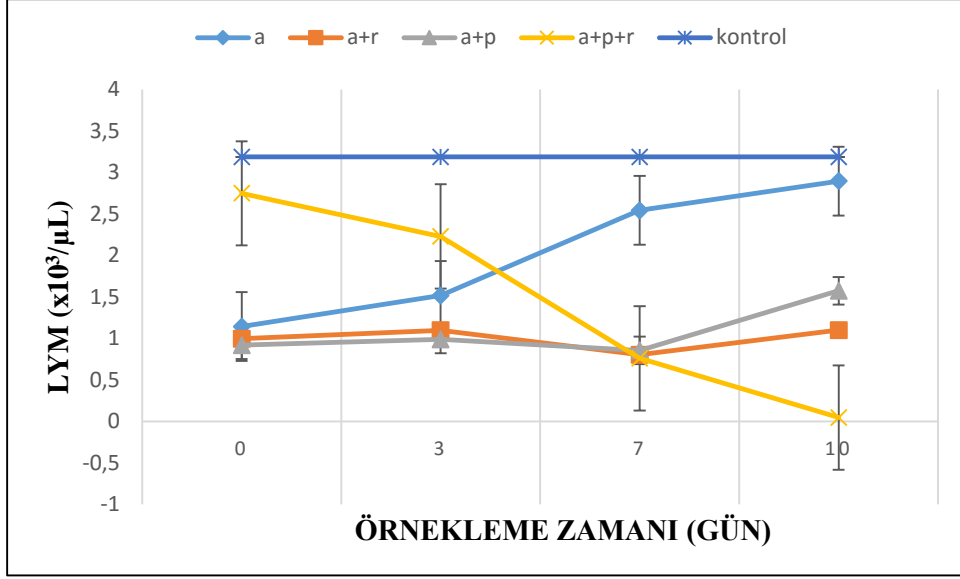
gün değerleri gruplar arası kıyaslandığında en yüksek değer A grubunda, en düşük değer ise A+R grubunda belirlendi. Böylelikle diğer gruplarla karşılaştırıldığında tedavinin 3., 7. ve 10. günlerinde en düşük lökosit değerlerine sahip grup A+R grubu oldu.

Grupların ortalama lenfosit değerleri Şekil 4.10'da gösterildi. A grubunun ortalama lenfosit değerlerinde 3., 7.ve 10. günlerde 0. güne göre sayısal olarak giderek bir artış Şekillendi ancak bu artışlar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama lenfosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark çıkmasa da sayısal olarak hep düşük bulundu.

A+R grubunun ortalama lenfosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 10. günde 0. güne göre hafif bir artış oldu ancak 7. günde 0. gün değerinin altına indi. Günler arası ortalama lenfosit değerlerinde istatistiksel bir fark bulunmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırmada tüm günlerdeki ortalama lenfosit değerlerinin Kontrol grubundan düşük olduğu görüldü ancak 7. gündeki düşüklük istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P<0.05$ ).

A+P grubunun ortalama lenfosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3. gününde bir artış Şekillendi, 7. günü 0. gün değerinin altına düştü, 10. günü günler arasındaki en yüksek değerine ulaştı fakat ortalama lenfosit değerlerin de günler arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırmada tüm günlerdeki lenfosit değerlerinde bir azalma Şekillendi ancak sadece 7. gündeki azalma anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ).

A+R+P grubunun ortalama lenfosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavin 3., 7. ve 10. gününde lenfosit sayısı 0. güne göre azalarak devam etti fakat istatistiksel olarak bu değişiklik günler arası karşılaştırmada önemli bulunmadı.



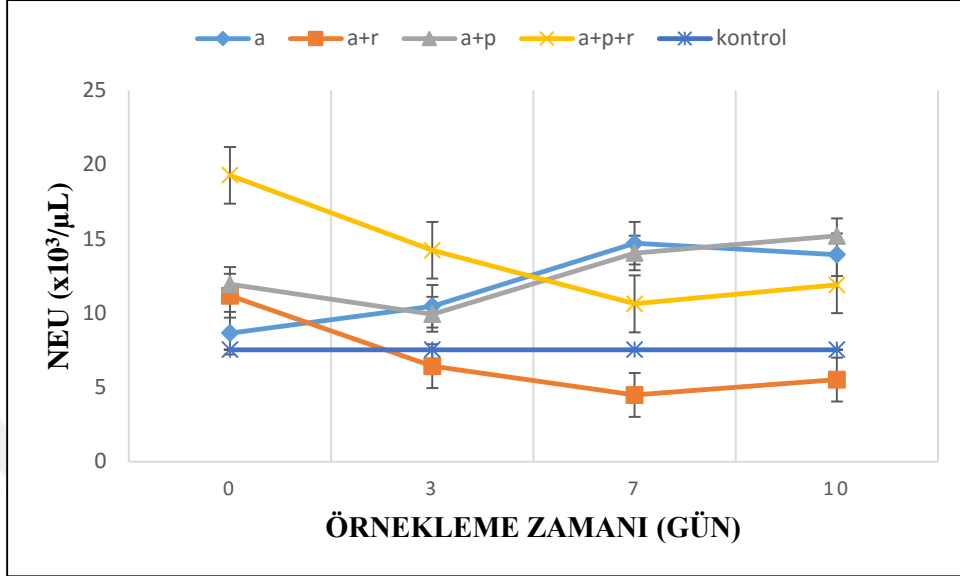
**Şekil 4.10.** Grupların ortalama lenfosit değerleri.

Kontrol grubu ile karşılaştırmada tüm günlerdeki lenfosit değeri düşük çıktı ancak sadece 7. günde görülen düşük lenfosit değeri anlamlı bulundu ( $P < 0.05$ ).

Ortalama lenfosit değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Tedavinin 0. ve 3. gününde en yüksek lenfosit değeri A+R+P grubunda tespit edilirken en düşük lenfosit değeri A+P grubunda tespit edildi. Tedavinin 7. ve 10. gününde en yüksek lenfosit değerine sahip grup A grubu olurken en düşük lenfosit değerine sahip grup A+R+P grubu oldu.

Grupların ortalama nötrofil değerleri Şekil 4.11’de gösterildi. A grubunun ortalama nötrofil değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavi günleri arasında sayısal olarak giderek bir artış şekillendi ancak 10. günde tespit edilen nötrofil değerinde 7. güne göre biraz azalma oldu. Ortalama nötrofil değerlerinin günler arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama nötrofil değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Ancak A grubunun 7. ve 10. gün ortalama nötrofil değerlerindeki

yükseklik daha fazla olmakla birlikte günlerin hepsindeki ortalama nötrofil değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek çıktı.



**Şekil 4.11.** Grupların ortalama nötrofil değerleri.

A+R grubunun ortalama nötrofil değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. gününde 0. güne göre anlamlı bir azalma tespit edildi ( $P<0.05$ ). A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama nötrofil değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de 0. gün değeri sayısal olarak Kontrol grubundan yüksek, 3., 7. ve 10. gün değerleri ise düşük bulundu.

A+P grubunun ortalama nötrofil değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. gün değerinde azalma, diğer günlerde ise 0. ve 3. gün değerlerine göre bir artış şekillendi. Ancak tedavi günleri arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark saptanmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama nötrofil değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0., 7. ve 10. gün değerlerindeki yükseklik daha fazla olmakla birlikte tüm günlerin değerleri Kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

A+R+P grubunun ortalama n6trofil değerlerinin g6nler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. g6nlerinde 0. g6ne g6re azalmalar oldu ancak 10. g6nde 7. g6ne g6re hafif bir artış şekillendi. Ancak g6nler arası ortalama n6trofil değerinde oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. g6n ortalama n6trofil değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında A+R+P grubunun t6m g6nlerdeki değerleri sayısal olarak Kontrol grubundan y6ksek bulunsa da istatistiksel olarak bir fark bulunmadı.

Ortalama n6trofil değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında 0. ve 3. g6nde istatistiksel bir fark yokken tedavinin 7. ve 10. g6nlerinde A+R grubunun n6trofil değeri A ve A+P grubuna g6re d6ř6k bulundu ( $P<0.05$ ).

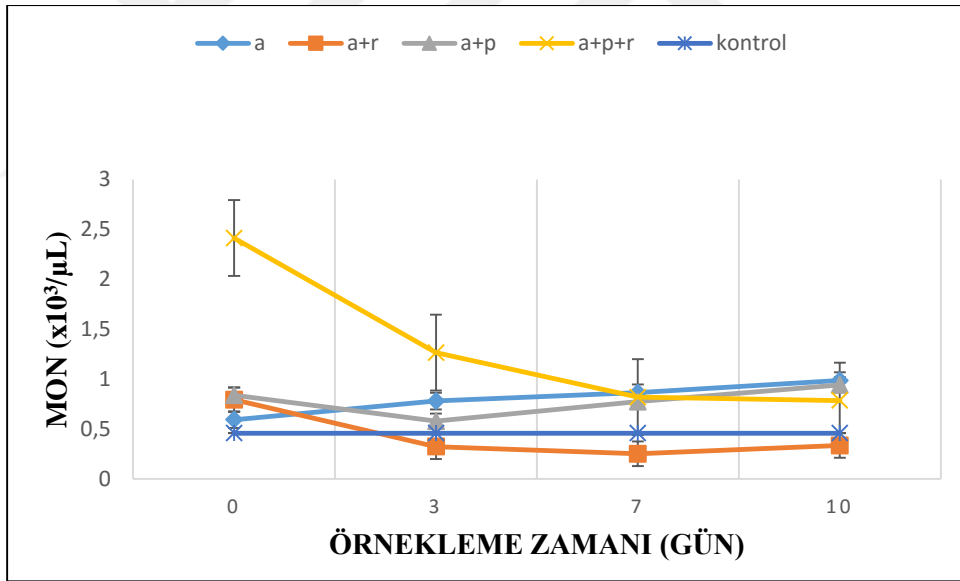
Grupların ortalama monosit değerleri Şekil 4.12'de g6sterildi. A grubunun ortalama monosit değerlerinin g6nler arası karşılaştırmasında tedavi g6nleri arasında sayısal olarak giderek bir artış şekillendi ancak istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. g6n ortalama monosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında y6ksek çıktı ancak istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı.

A+R grubunun ortalama monosit değerlerinin g6nler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. g6n monosit değerlerinde 0. g6ne g6re istatistiksel olarak 6nemli bir azalma bulundu ( $P<0.05$ ). A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. g6n ortalama monosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmayıp sadece 0. g6n ortalama monosit değeri Kontrol grubundan sayısal olarak y6ksek çıktı, diğer g6nler ise d6ř6k çıktı.

A+P grubunun ortalama monosit değerlerinin g6nler arası karşılaştırmasında 3. g6n ortalama monosit değeri 0. g6ne g6re biraz azaldı ancak 7. ve 10. g6nlerde sayısal olarak giderek bir artış yaşandı ve bu g6nlerdeki değerler 0. ve 3. g6n ortalama monosit değerlerinden daha y6ksek bulundu. Fakat g6nler arası karşılaştırmada istatistiksel olarak

bir fark saptanmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama monosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamış olup, tüm tedavi günlerindeki ortalama monosit değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek bulundu.

A+R+P grubunun ortalama monosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. gün ortalama monosit değerlerinde 0. güne göre sayısal olarak giderek bir azalma yaşandı ancak günler arasındaki bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama monosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmasa da A+R+P grubunun Kontrol grubundan hep yüksek olduğu görüldü.



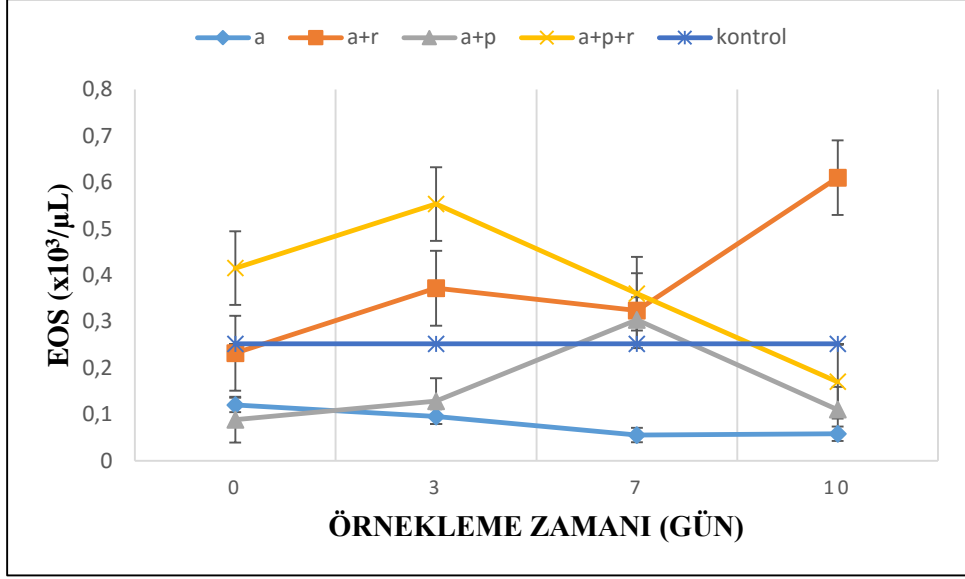
Şekil 4.12. Grupların ortalama monosit değerleri.

Ortalama monosit değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. 0. gün değerleri içerisinde A+R+P grubunun ortalama monosit değerleri diğer gruplara göre sayısal olarak oldukça yüksek çıkarken, en düşük değer ise A grubunda bulundu. 3. gün değerleri içerisinde en yüksek değer yine A+R+P grubunda

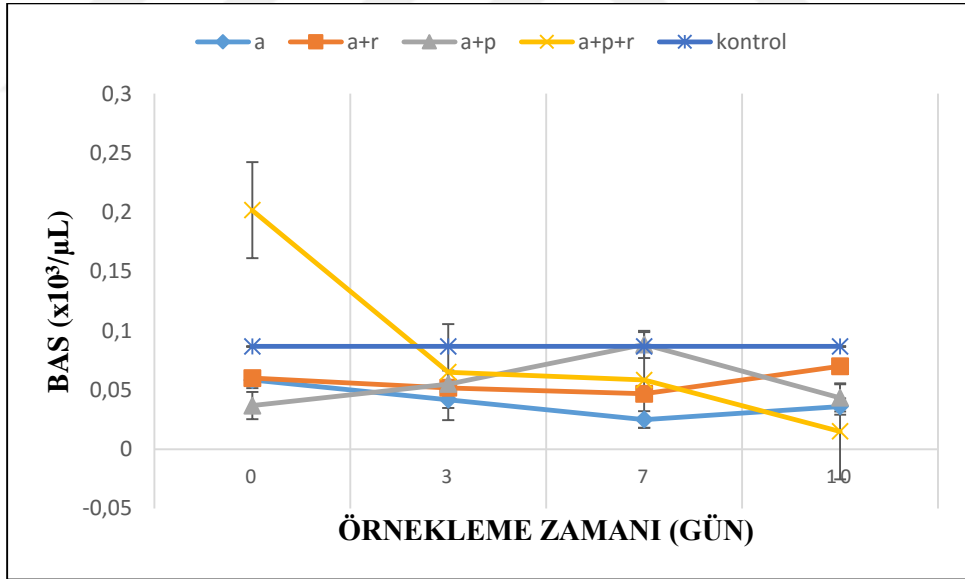
belirlenirken, en düşük değer A+R grubunda belirlendi. 7. gün ve 10. gün değerleri kıyaslandığında en yüksek değer A grubunda, en düşük değer ise A+R grubunda belirlendi.

Grupların ortalama eozinofil değerleri Őekil 4.13’de gösterildi. Ortalama eozinofil değerlerinin günler arası karŐılaŐtırmasında grupların hićbirisinde istatistiksel olarak bir fark saptanmasa da tedavinin 3. günü A grubu harić diğer gruplarda 0. güne göre sayısal olarak bir artıŐ Őekillendi. 7. günde 3. güne göre A+P grubu harić diğer gruplarda ortalama eozinofil değerlerinde bir azalma oldu. 10. günde 7. güne göre A ve A+R grubunda eozinofil değeri arttı, A+P ve A+R+P grubunda azaldı. Grupların tedavi günlerindeki ortalama eozinofil değerlerinin Kontrol grubu ile karŐılaŐtırmasında grupların hićbirinde istatistiksel bir fark saptanmadı. Ortalama eozinofil değerleri gruplar arası karŐılaŐtırıldığında da grupların hićbirinde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Grupların ortalama bazofil değerleri Őekil 4.14’de gösterildi. Ortalama bazofil değerlerinin günler arası karŐılaŐtırmasında grupların hićbirinde istatistiksel olarak bir fark saptanmasa da A ve A+R grubunda azalarak devam eden ortalama bazofil sayısı 10. günde bir artıŐ gösterdi. A+R grubunun 10. gündeki ortalama bazofil değeri 0. gün değerinden daha yüksek olduğu belirlendi. A+P grubunda ortalama bazofil sayısı artarak devam etti ancak 10. günde 3. ve 7. gündeki değerlerin altına düŐtü. A+R+P grubunda bazofil sayısı azalarak devam etti. Grupların Kontrol grubu ile karŐılaŐtırmasında bir fark tespit edilmedi. Aynı Őekilde ortalama bazofil değerlerinin tedavi grupları arası karŐılaŐtırmasında da istatistiksel bir fark bulunmadı.



Şekil 4.13. Grupların ortalama eozinofil değerleri.



Şekil 4.14. Grupların ortalama bazofil değerleri.

**Tablo 4.8.** Gruplardaki ortalama lökosit verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Gün	Gruplar					P
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
WBC (x10 <sup>3</sup> µL)	0	10.56±3.31	13.24±5.10 <sup>A</sup>	13.82±13.81	24.94±20.49	11.52±3.07	>0.05
	3	12.89±8.53	8.26±2.83 <sup>B</sup>	11.67±5.99	18.33±7.96	11.52±3.07	>0.05
	7	18.19±11.37	5.89±2.64 <sup>B</sup>	16.06±8.49	12.62±7.43	11.52±3.07	>0.05
	10	17.91±9.91	7.63±2.41 <sup>B</sup>	17.87±9.45	12.90±17.44*	11.52±3.07	>0.05
	P	>0.05	<b>&lt;0.05</b>	>0.05	>0.05	>0.05	
LYM (x10 <sup>3</sup> µL)	0	1.14±0.39	0.99±0.68	0.91±0.35	2.74±4.60	3.18±1.91	>0.05
	3	1.51±0.62	1.09±0.83	0.98±0.37	2.22±2.28	3.18±1.91	>0.05
	7	2.54±2.82 <sup>ab</sup>	0.80±0.55 <sup>b</sup>	0.85±0.35 <sup>b</sup>	0.76±0.45 <sup>b</sup>	3.18±1.91 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.05</b>
	10	2.89±2.60	1.10±0.75	1.57±1.10	0.045±0.049*	3.18±1.91	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
NEU (x10 <sup>3</sup> µL)	0	8.65±3.12	11.16±4.69 <sup>A</sup>	11.93±12.83	19.28±14.72	7.53±1.60	>0.05
	3	10.46±7.57	6.42±2.63 <sup>B</sup>	9.92±5.64	14.22±7.82	7.53±1.60	>0.05
	7	14.70±9.19 <sup>a</sup>	4.47±2.59 <sup>B</sup>	14.04±8.23 <sup>a</sup>	10.62±6.41 <sup>ab</sup>	7.53±1.60 <sup>ab</sup>	<b>&lt;0.05</b>
	10	13.93±7.48 <sup>a</sup>	5.52±1.52 <sup>B</sup>	15.20±8.22 <sup>a</sup>	11.89±16.24*	7.53±1.60 <sup>ab</sup>	<b>&lt;0.05</b>
	P	>0.05	<b>&lt;0.05</b>	>0.05	>0.05	>0.05	
MON (x10 <sup>3</sup> µL)	0	0.59±0.31	0.79±0.25 <sup>A</sup>	0.83±0.96	2.41±2.84	0.45±0.19	>0.05
	3	0.78±0.39	0.32±0.15 <sup>B</sup>	0.57±0.24	1.26±1.21	0.45±0.19	>0.05
	7	0.86±0.71	0.25±0.08 <sup>Bc</sup>	0.77±0.21	0.82±0.47	0.45±0.19	>0.05
	10	0.98±0.81	0.33±0.14 <sup>Bb</sup>	0.94±0.55	0.78±1.05*	0.45±0.19	>0.05
	P	>0.05	<b>&lt;0.01</b>	>0.05	>0.05	>0.05	
EOS (x10 <sup>3</sup> µL)	0	0.12±0.10	0.23±0.30	0.08±0.06	0.41±0.36	0.25±0.13	>0.05
	3	0.095±0.068	0.37±0.49	0.12±0.11	0.55±0.82	0.25±0.13	>0.05
	7	0.055±0.024	0.32±0.40	0.30±0.43	0.36±0.53	0.25±0.13	>0.05
	10	0.058±0.01	0.61±0.73	0.11±0.067	0.17±0.18*	0.25±0.13	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
BAS (x10 <sup>3</sup> µL)	0	0.058±0.077	0.06±0.059	0.036±0.032	0.08±0.06	0.08±0.07	>0.05
	3	0.041±0.027	0.05±0.046	0.055±0.086	0.06±0.07	0.08±0.07	>0.05
	7	0.025±0.016	0.046±0.040	0.088±0.135	0.05±0.11	0.08±0.07	>0.05
	10	0.036±0.008	0.07±0.06	0.043±0.049	0.01±0.007*	0.08±0.07	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

İstatiksel farklılıklar grup içi ve gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

\*, A+R+P grubunda ölüme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

Grupların ortalama eritrosit değerleri, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.9’da, grupların ortalama eritrosit değerleri ise Şekil 4.15’de gösterildi.

A grubunun ortalama eritrosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre giderek bir azalma oldu. En fazla azalma 10. günde tespit edildi. Ancak tedavi günleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama eritrosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmasa da 10. günde daha fazla olmak üzere tüm günlerdeki ortalama eritrosit değerleri Kontrol grubundan düşük çıktı.

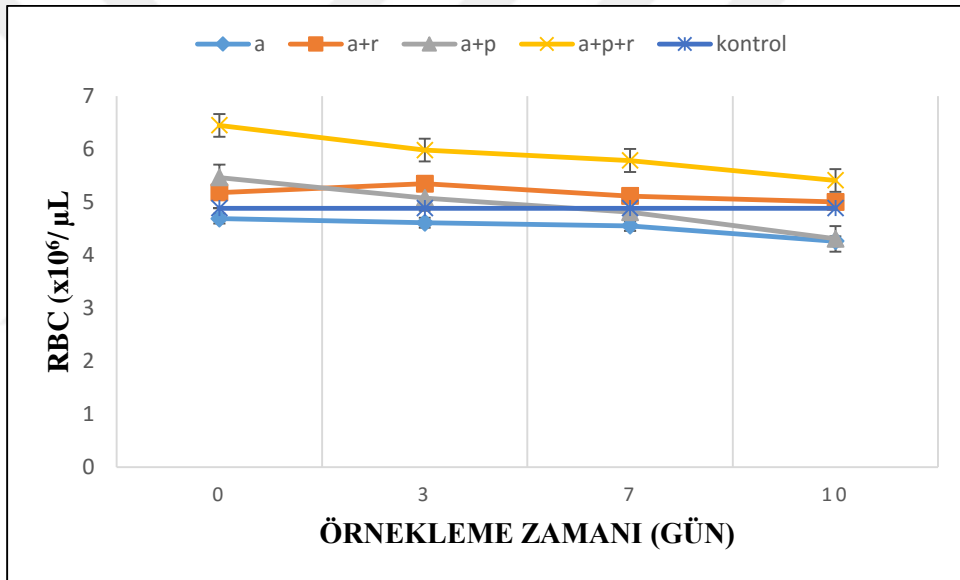
A+R grubunun ortalama eritrosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün ortalama eritrosit değerinde 0. güne göre hafif bir artış, 7. ve 10. günlerde ise giderek bir azalma Şekillendi ve böylelikle 0. ve 3. gündeki değerlerin altına indi. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama eritrosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en çok 3. günde olmak üzere tüm tedavi günlerindeki ortalama eritrosit değerleri sayısal olarak Kontrol grubundan yüksek çıktı fakat istatistiksel bir fark tespit edilmedi.

A+P grubunun ortalama eritrosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. gününde 0. güne göre ortalama eritrosit değerlerinde giderek bir azalma Şekillenmiş olup en fazla azalma 10. günde tespit edildi. Ancak ortalama eritrosit değerlerindeki bu değişiklik istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama eritrosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiş olup, 0. ve 3. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek çıkarken 7. ve 10. gün değerleri düşük ıktı.

A+R+P grubunun ortalama eritrosit değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavi ilerledikçe ortalama eritrosit değerlerinde 0. güne göre giderek bir azalma

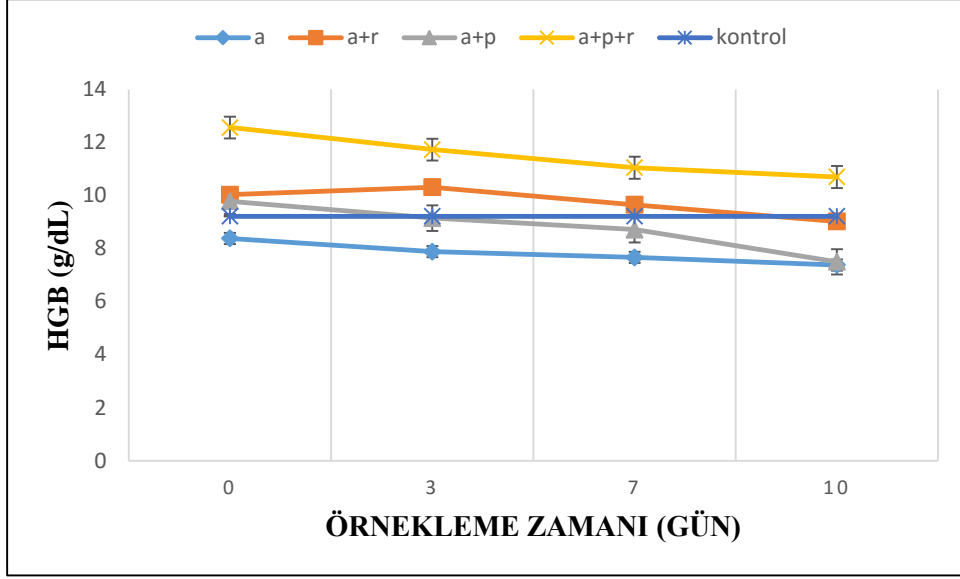
şekillendi ancak günler arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama eritrosit değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm tedavi günlerindeki değerler sayısal olarak Kontrol grubundan yüksek çıktı. Ayrıca 0. ve 3. günlerdeki yükseklik istatistiksel olarak da önemli bulundu ( $P<0.01$ ).

Ortalama eritrosit değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında A+R+P grubunun tedavi öncesi ortalama eritrosit değeri A, A+R ve A+P grubuna göre, 3. gün ortalama eritrosit değeri A ve A+P grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.01$ ). Tedavinin 7. ve 10. günlerinde ise gruplar arası karşılaştırmada bir fark bulunmadı.



Şekil 4.15. Grupların ortalama eritrosit değerleri.

Grupların ortalama hemoglobin değerleri Şekil 4.16'da gösterildi. A grubunun ortalama hemoglobin değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre giderek bir azalma şekillendi. Ancak günler arasındaki bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hemoglobin değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmese de tüm günlerdeki değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak düşük çıktı.



**Şekil 4.16.** Grupların ortalama hemoglobin konsantrasyonları.

A+R grubunun ortalama hemoglobin değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artış yaşanırken 7. ve 10. günlerde 0. ve 3. günlere göre bir azalma şekillendi. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hemoglobin değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmese de 0., 3. ve 7. gün değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek çıkarken, 10. gün değeri düşük çıktı.

A+P grubunun ortalama hemoglobin değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. günlerinde 0. güne göre giderek bir azalma şekillendi. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hemoglobin değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Ancak A+P grubunun 0. gün hariç diğer günlerdeki ortalama hemoglobin değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak düşük çıktı.

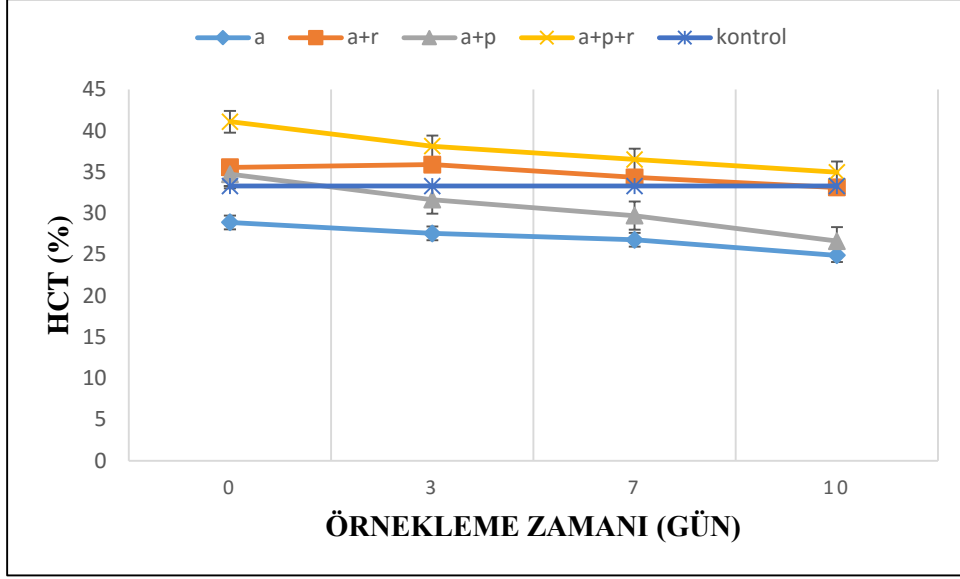
A+R+P grubunun ortalama hemoglobin değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde 0. güne göre sayısal bir azalma şekillendi ancak günler arasındaki bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hemoglobin değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerin değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek ıktı. Ayrıca A+R+P grubunun 0. ve 3. günlerdeki ortalama hemoglobin değerlerinin ykseklıği istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $P<0.01$ ).

Ortalama hemoglobin değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında A+R+P grubunun 0. gün değeri A, A+R ve A+P grubuna göre, 3. gün değeri A ve A+P grubuna göre, 7. gün değeri ise A ve A+P grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.01$ ). A+R grubunun ortalama hemoglobin değeri tedavinin 3. gününde A grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Tedavinin 10. gününde ise gruplar arası karşılaştırmada bir fark bulunmadı ancak en yüksek değer A+R+P grubunda en düşük değer ise A grubunda tespit edildi.

Grupların ortalama hematokrit yüzdesi Şekil 4.17’de gösterildi. A grubunun ortalama hematokrit yüzdelerinin günler arası karşılaştırmasında sayısal olarak 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre giderek bir azalma oldu. Ancak günler arasındaki bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hematokrit yüzdeleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da tüm günlerdeki ortalama hematokrit yüzdeleri Kontrol grubundan düşük ıktı.

A+R grubunun ortalama hematokrit yüzdelerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. gün değerinde hafif bir artış yaşandı, 0. ve 3. gün değerlerine göre ise 7. ve 10. gün değerlerinde bir azalma oldu. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hematokrit yüzdeleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0. 3. ve 7. gün değerleri yüksek, 10. gün değerleri ise düşük bulunmuş olup Kontrol grubu ile günler arasında istatistiksel olarak bir fark belirlenmedi.



**Şekil 4.17.** Grupların ortalama hematokrit yüzdeleri.

A+P grubunun ortalama hematokrit yüzdelerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde sayısal olarak giderek bir azalma şekillenmiş olup günler arasındaki bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hematokrit yüzdeleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı. Fakat 0. gün değerinin Kontrol grubundan hafif yüksek, 3., 7. ve 10. gün değerlerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi.

A+R+P grubunun ortalama hematokrit yüzdelerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde giderek bir azalmanın olduğu görüldü. Ancak günler arasındaki bu azalmalarda istatistiksel bir anlam bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama hematokrit yüzdeleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0. gün değerinin istatistiksel olarak Kontrol grubundan yüksek olduğu bulundu ( $P < 0.05$ ). A+R+P grubunun 3., 7. ve 10. günlerdeki değerlerinin ise Kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek olduğu görüldü.

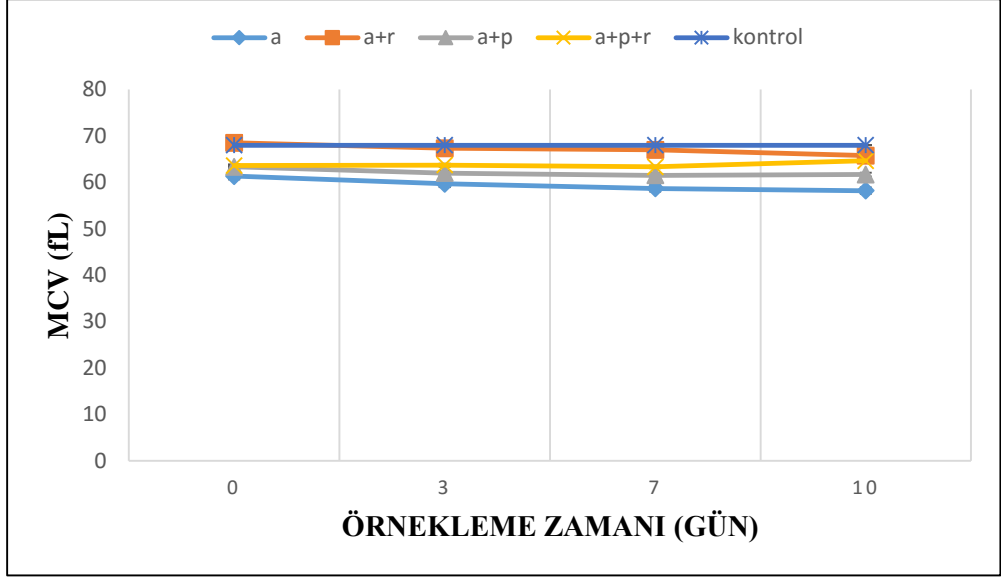
Ortalama hematokrit yüzdeleri gruplar arası karşılaştırıldığında tedavinin 0. gününde A grubundaki hematokrit yüzdeleri A+R+P grubuna göre düşük çıktı ( $P<0.05$ ). Tedavinin 3. gününde A grubunun ortalama hematokrit yüzdeleri A+R ve A+R+P grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ). 7. ve 10. günde gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Grupların ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerinin ortalamaları Şekil 4.18’de gösterildi. A, A+R, A+P ve A+R+P gruplarının her biri kendi içinde değerlendirildiğinde MCV değerlerinde tedavinin ilerleyen günlerinde sayısal olarak giderek bir azalma şekillendi ancak tedavi günleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Grupların hepsinin tedavinin tüm günlerindeki MCV değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırmasında istatistiksel bir fark bulunmasa da grupların hepsindeki MCV değerleri Kontrol grubuna göre sayısal olarak düşük bulundu.

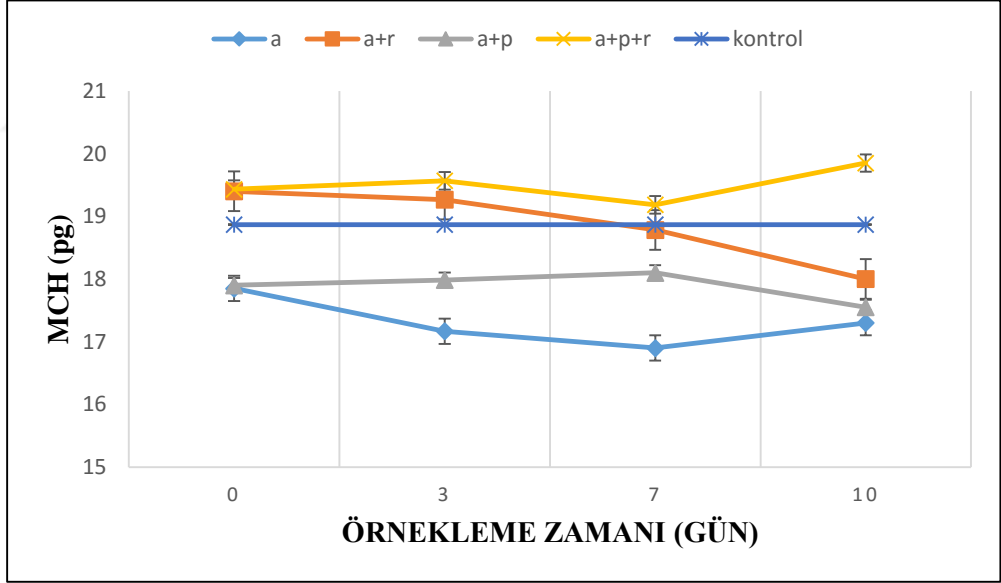
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmamakla beraber 0., 3., 7. ve 10. günlerdeki en yüksek MCV değeri A+R grubunda, en düşük MCV değeri A grubunda tespit edildi.

Grupların ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH) değerlerinin ortalamaları Şekil 4.19’da gösterildi. A, A+R, A+P ve A+R+P gruplarının her biri kendi içinde değerlendirildiğinde MCH değerlerinde tedavinin ilerleyen günlerinde sayısal olarak giderek bir azalma şekillendi ancak tedavi günleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı.

Grupların hepsinin tüm günlerdeki MCH değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırmasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Ancak A ve A+P gruplarının tüm günlerdeki MCH değerleri Kontrol grubuna göre düşük çıkarken A+R grubunun 0. ve 3. gün değerleri yüksek, 7. ve 10. gün değerleri düşük bulundu. A+R+P grubunun tüm günlerdeki MCH değerleri Kontrol grubundan yüksek bulundu.



Şekil 4.18. Grupların ortalama eritrosit hacmi değerleri.

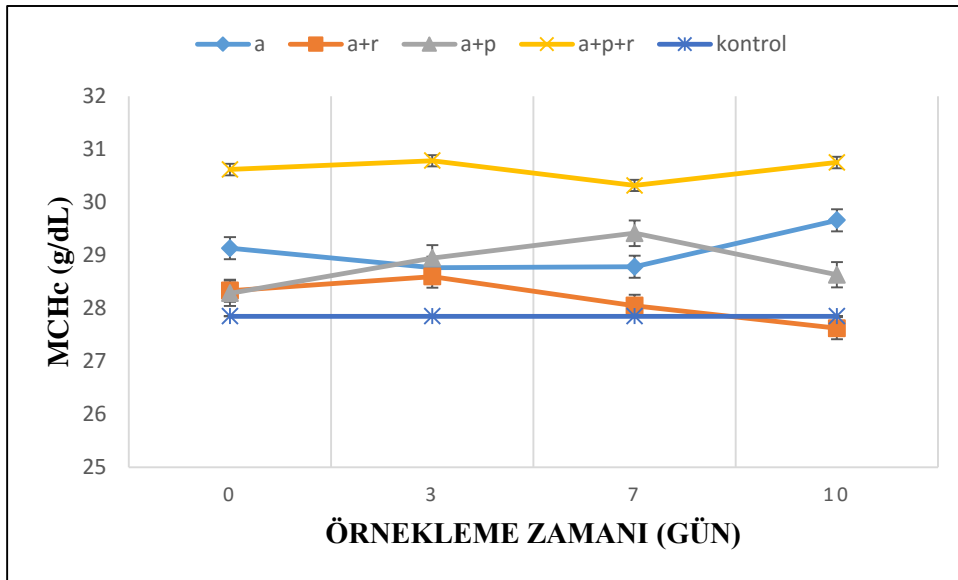


Şekil 4.19. Grupların ortalama eritrosit hemoglobin miktarı değerleri.

Ortalama MCH değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmamakla beraber 0., 3., 7. ve 10. günlerdeki en yüksek MCH değeri A+R+P grubunda, en düşük MCH değeri A grubunda tespit edildi.

Grupların ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin ortalamaları Şekil 4.20’de gösterildi. A, A+R, A+P ve A+R+P gruplarının her biri kendi içinde değerlendirildiğinde MCHC değerlerinde tedavinin ilerleyen günlerinde artış ve azalışlar yaşandı ancak tedavi günleri arasındaki değerler birbirine hep yakın değerler oldu ve tedavi günleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Grupların hepsinin tüm günlerdeki MCHC değerlerinin Kontrol grubu ile karşılaştırmasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Ancak A+R grubunun 10. gün değeri hariç grupların tüm günlerdeki MCHC değerleri Kontrol grubundan yüksek bulunurken, A+R grubunun 10. gün değeri çok az düşük bulundu.

Ortalama MCHC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olmamakla beraber 0., 3., 7. ve 10. günlerdeki en yüksek MCHC değeri A+R+P grubunda tespit edilirken, 0. günde en düşük MCHC değeri A+P grubunda 3., 7. ve 10.günlerdeki en düşük MCHC değeri A+R grubunda tespit edildi.



Şekil 4.20. Grupların ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değerleri.

**Tablo 4.9.** Gruplardaki ortalama eritrosit değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Gün	Gruplar					P
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
RBC (x10 <sup>6</sup> µL)	0	4.69±0.58 <sup>b</sup>	5.18±0.76 <sup>b</sup>	5.46±0.86 <sup>b</sup>	6.44±0.78 <sup>a</sup>	4.88±0.40 <sup>b</sup>	<0.01
	3	4.61±0.47 <sup>b</sup>	5.34±0.86 <sup>ab</sup>	5.07±0.75 <sup>b</sup>	5.98±0.30 <sup>a</sup>	4.88±0.40 <sup>b</sup>	<0.01
	7	4.55±0.56	5.11±0.96	4.81±1.00	5.78±0.58	4.88±0.40	>0.05
	10	4.26±0.55	5.00±1.62	4.30±0.77	5.41±0.48*	4.88±0.40	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
HGB (g/dL)	0	8.38±1.38 <sup>b</sup>	10.03±1.60 <sup>b</sup>	9.78±1.68 <sup>b</sup>	12.56±2.39 <sup>a</sup>	9.21±1.17 <sup>b</sup>	<0.01
	3	7.88±0.98 <sup>c</sup>	10.31±2.13 <sup>ab</sup>	9.15±1.74 <sup>bc</sup>	11.73±1.42 <sup>a</sup>	9.21±1.17 <sup>bc</sup>	<0.01
	7	7.66±1.10 <sup>b</sup>	9.65±2.31 <sup>ab</sup>	8.71±1.93 <sup>b</sup>	11.05±1.07 <sup>a</sup>	9.21±1.17 <sup>ab</sup>	<0.05
	10	7.38±1.30	9.02±3.14	7.50±1.32	10.70±0.70*	9.21±1.17	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
HCT (%)	0	28.86±4.88 <sup>b</sup>	35.57±6.07 <sup>ab</sup>	34.72±6.49 <sup>ab</sup>	41.09±6.52 <sup>a</sup>	33.29±5.19 <sup>b</sup>	<0.05
	3	27.56±4.08 <sup>b</sup>	35.89±6.18 <sup>a</sup>	31.65±6.16 <sup>ab</sup>	38.12±3.97 <sup>a</sup>	33.29±5.19 <sup>ab</sup>	<0.05
	7	26.79±4.73	34.39±7.55	29.71±7.38	36.51±3.81	33.29±5.19	>0.05
	10	24.89±4.24	33.11±12.45	26.62±5.77	34.96±4.04*	33.29±5.19	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCV (fL)	0	61.33±5.42	68.50±6.02	63.33±4.45	63.60±6.71	68.00±6.60	>0.05
	3	59.66±4.58	67.33±6.50	62.00±4.98	63.70±5.87	68.00±6.60	>0.05
	7	58.66±5.78	67.00±6.41	61.50±5.12	63.31±5.66	68.00±6.60	>0.05
	10	58.20±4.65	65.75±7.93	61.66±5.46	64.65±1.90*	68.00±6.60	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCH (pg)	0	17.85±2.17	19.40±1.03	17.90±1.14	19.43±2.03	18.86±1.56	>0.05
	3	17.16±1.48	19.26±2.22	17.98±1.85	19.56±1.88	18.86±1.56	>0.05
	7	16.9±1.87	18.78±1.51	18.10±1.54	19.18±1.60	18.86±1.56	>0.05
	10	17.3±1.58	18.00±0.90	17.55±1.67	19.85±0.35*	18.86±1.56	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
MCHC (g/dL)	0	29.13±2.58	28.33±1.30	28.28±1.36	30.61±3.29	27.85±2.31	>0.05
	3	28.76±1.15	28.60±1.28	28.95±1.20	30.78±2.48	27.85±2.31	>0.05
	7	28.78±1.69	28.05±1.02	29.41±1.70	30.31±1.22	27.85±2.31	>0.05
	10	29.66±0.82	27.62±2.53	28.63±3.23	30.75±1.48*	27.85±2.31	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir

\*. A+R+P grubunda lme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

Grupların ortalama trombosit (PLT) değerleri, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.10'da, grupların ortalama PLT değerleri Şekil 4.21'de gösterildi. A grubunun ortalama PLT değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3., 7. ve 10. günlerinde 0. güne göre sayısal olarak giderek bir artış yaşandı. Ancak günler arası karşılaştırmada bu artış anlamlı bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama PLT değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sayısal olarak hep yüksek olmasına rağmen 10. gün değeri hariç (P<0.05) diğer günlerde istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi.

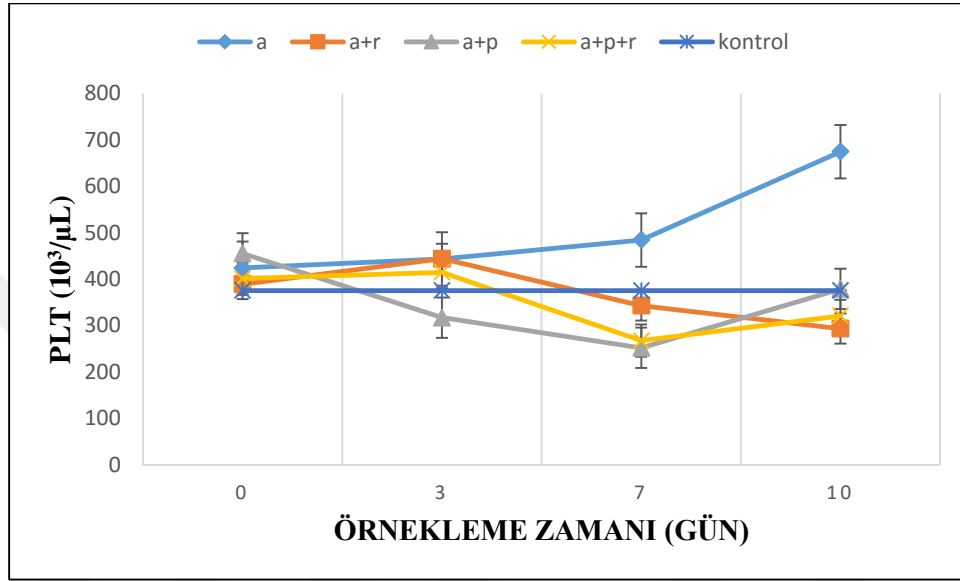
A+R grubunun ortalama PLT değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artma yaşanırken 7. ve 10. günde 0. ve 3. güne göre bir azalma yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama PLT değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de 0. ve 3. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek, 7. ve 10. gün değerleri ise düşük bulundu.

A+P grubunun ortalama PLT değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. gün değerlerinde 0. güne göre azalmalar Şekillendi ancak 10. gündeki ortalama PLT değerleri 3. ve 7. güne göre yüksek bulundu. Günler arası karşılaştırmada anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama PLT değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmasa da 0. ve 10. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek, 3. ve 7. gün değerleri ise düşük bulundu.

A+R+P grubunun ortalama PLT değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre hafif bir artış yaşandı, 7. günde en düşük değerini gördü, 10. günde ise 7. güne göre bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama PLT değerleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Ancak 0. ve 3. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek, 7. ve 10. gün değerleri ise düşük bulundu.

Ortalama PLT değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece 10. günde A grubunun ortalama PLT değeri A+R ve A+P gruplarına göre yüksek çıktı ( $P<0.05$ ).



Şekil 4.21. Grupların ortalama trombosit değerleri.

Tablo 4.10. Gruplardaki ortalama trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

		Gruplar					
Parametre	Gün	A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	P
PLT (x10 <sup>3</sup> μL)	0	424±268	389±53	456±190	401±132	376±151	>0.05
	3	444±261	444±118	317±209	415±244	376±151	>0.05
	7	484±143	343±164	252±172	268±205	376±151	>0.05
	10	675±234 <sup>a</sup>	294±219 <sup>b</sup>	379±212 <sup>b</sup>	321±181 <sup>*</sup>	376±151 <sup>b</sup>	<0.05
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Grup içi ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

\*. A+R+P grubunda ölüme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

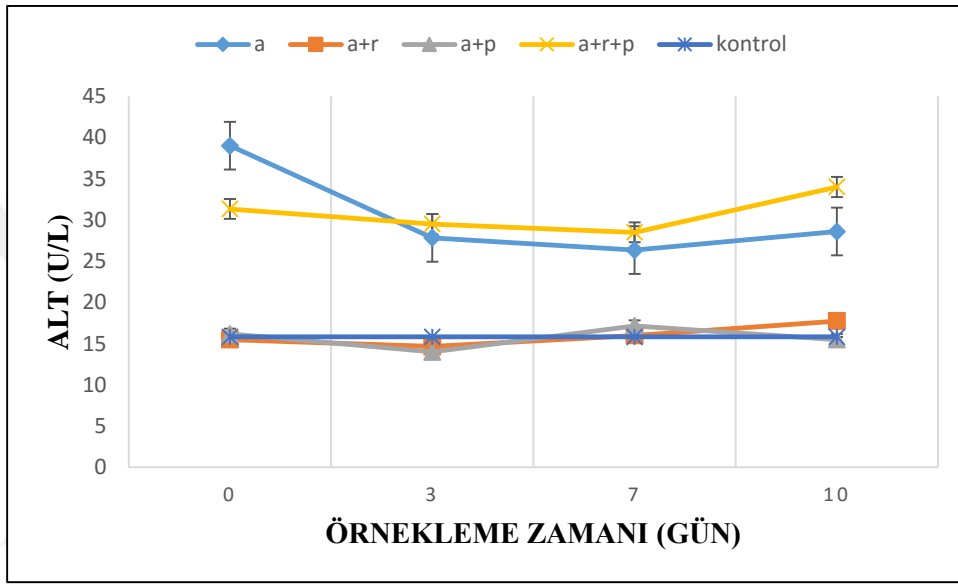
Grupların ortalama biyokimyasal değerleri, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.11, 4.12, 4.13 ve 4.14’de gösterildi. A+R+P grubunda tedavinin 10. günü köpeklerin ölmeleri sonucu sadece 2 köpek kalması nedeniyle bu grubun 10. gün verileri tabloda gösterildi ancak istatistiksel hesaplamaya tabi tutulmadı.

Grupların ortalama alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesi Şekil 4.22’de gösterildi. A grubunun ortalama ALT aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 0. güne göre 3.,7. ve 10. günlerde sayısal olarak bir azalma, 3. ve 7. güne göre ise 10. gün değerinde bir artış Şekillendi. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALT aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0., 3. ve 10. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

A+R grubunun ortalama ALT aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir azalma Şekillendi ancak 7. ve 10. günlerde ALT aktivitesi 0. ve 3. güne göre yüksek bulundu. Günler arası karşılaştırmada istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALT aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark çıkmamakla birlikte 0. ve 3. gün değerleri Kontrol grubundan düşük, 7. ve 10. gün değerleri ise yüksek bulundu.

A+P grubunun ortalama ALT aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün ALT aktivitesinde 0. güne göre bir azalma Şekillendi, 7. günde 0. ve 3. güne bir artış oldu, 10. günde ise 0. ve 7. güne göre bir azalma Şekillendi. Günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALT aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark çıkmamakla birlikte 0. ve 10. gün değerleri yüksek, 3. ve 7. gün değerleri ise düşük bulundu.

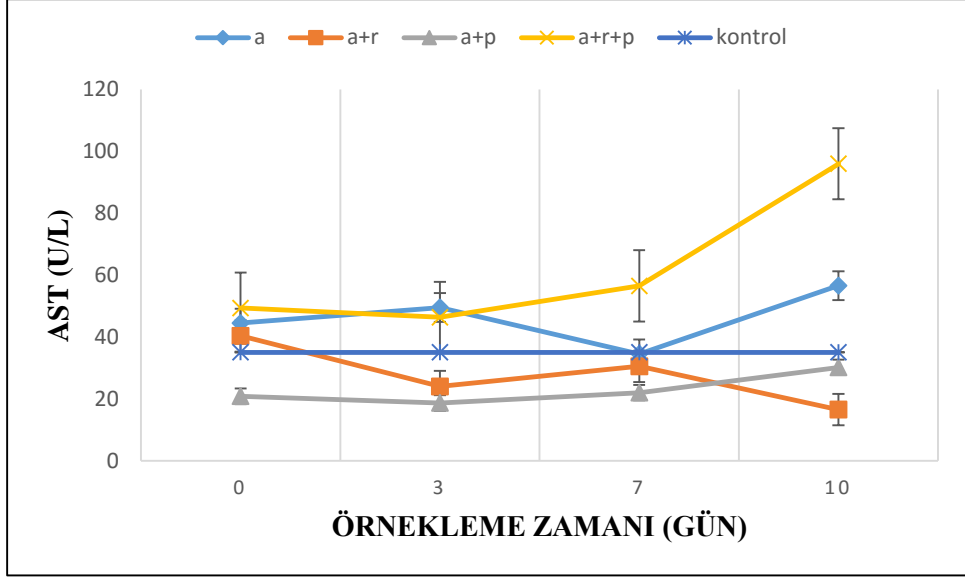
A+R+P grubunun ortalama ALT aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3. ve 7. gününde 0. güne göre sayısal olarak azalmalar oldu, 10. günde ise sayısal olarak bir artış yaşandı. Günler arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALT aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3. ve 7. gün değerlerinin yüksek olduğu bulundu ( $P<0.05$ ).



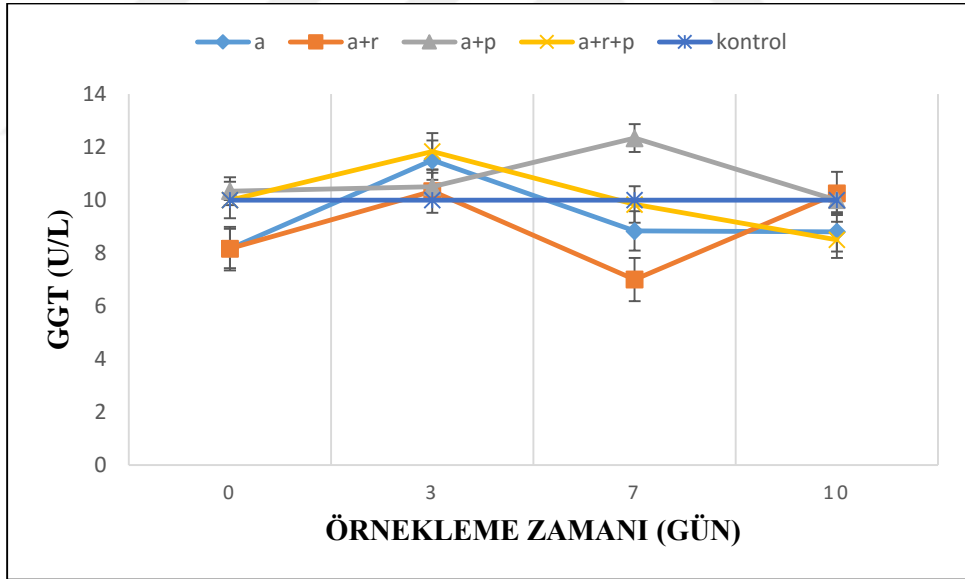
Şekil 4.22. Grupların ortalama ALT değerleri.

Ortalama ALT aktiviteleri gruplar arası karşılaştırıldığında A grubunun 0. gün ALT aktivitesi A+R ve A+P gruplarına göre, tedavinin 3. günü A ve A+R+P grubunun ALT aktivitesi A+R ve A+P gruplarına göre, tedavinin 7. günü A+R+P grubunun ALT aktivitesi A+R ve A+P gruplarına göre, tedavinin 10. günü A grubunun ALT aktivitesi ise A+R ve A+P gruplarına göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

Grupların ortalama aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamil transferaz (GGT) aktiviteleri Şekil 4.23 ve 4.24’de gösterildi. Ortalama AST ve GGT aktivitelerinin günler arası ve gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4.23. Grupların ortalama AST değerleri.

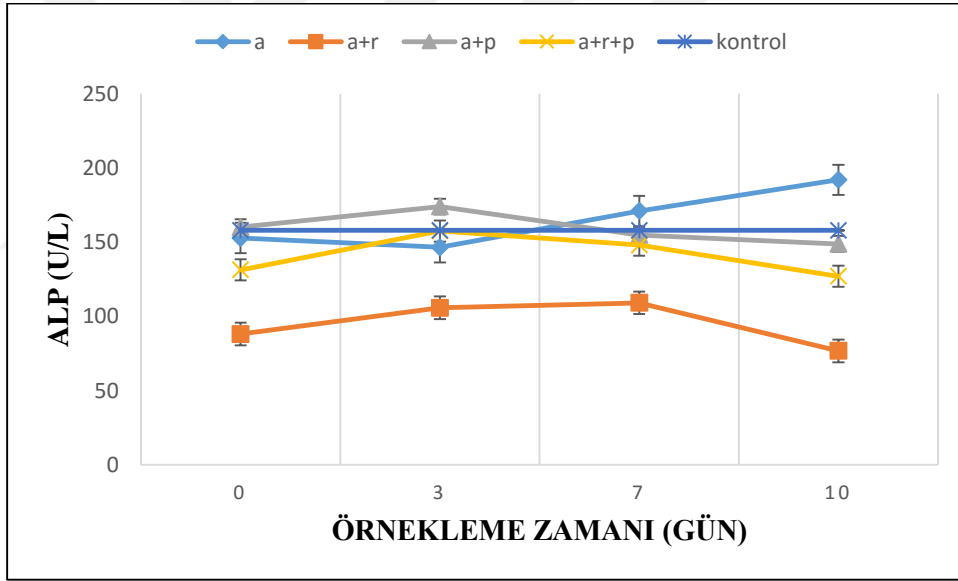


Şekil 4.24. Grupların ortalama GGT değerleri.

Grupların ortalama alkalin fosfataz (ALP) değerleri Şekil 4.25'de gösterildi. A grubunun ortalama ALP aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre hafif bir azalma oldu ancak 7. ve 10. günlerde 0. ve 3. güne göre bir artış yaşandı. 10. gün ALP aktivitesi 0. ve 3. güne göre yüksek bulundu ( $P < 0.05$ ). A grubunun 0., 3., 7.

ve 10. gün ortalama ALP aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da 0. ve 3. gün değerleri düşük, 7. ve 10. gün değerleri ise yüksek bulundu.

A+R grubunun ortalama ALP aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günlerde 0. güne göre bir artış olurken 10. günde 0., 3. ve 7. güne göre bir azalma yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALP aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan düşük çıksa da sadece 0. ve 10. gün değerlerinde görülen düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ).



Şekil 4.25. Grupların ortalama ALP değerleri.

A+P grubunun ortalama ALP aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artış, 7. ve 10. günlerde ise 0. ve 3. güne göre bir azalma yaşandı. Ancak günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALP aktiviteleri Kontrol grubu ile

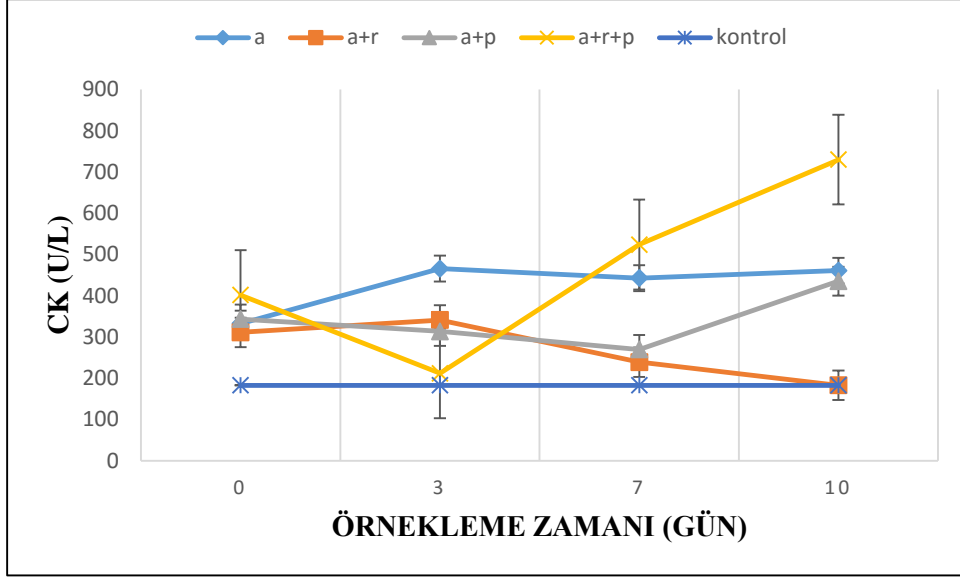
karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da 0. ve 3. gün değerleri yüksek, 7. ve 10. gün değerleri ise düşük bulundu.

A+R+P grubunun ortalama ALP aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artış, 7. ve 10. günlerde ise bir azalma oldu. Ancak günler arasındaki bu azalmalar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALP aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de 3. gün değeri Kontrol grubu ile aynı, diğer günler ise düşük çıktı.

Ortalama ALP aktiviteleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece 0. ve 10. gündeki A+R grubunun ALP değeri A ve A+P grubuna göre düşük tespit edildi ( $P<0.05$ ).

Grupların ortalama kreatinin kinaz (CK) aktivitesi Şekil 4.26'da gösterildi. A grubunun ortalama CK aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. 7. ve 10. günlerde 0. güne göre bir artış oldu ancak günler arası karşılaştırmada bu artışlar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında A grubu sayısal olarak hep yüksek bulunsada istatistiksel olarak sadece 3. ve 10. gündeki artışlar önemli bulundu ( $P<0.01$ ).

A+R grubunun ortalama CK aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. güne göre bir artış oldu ancak 7. ve 10. günlerde 0. ve 3. güne göre azalmalar şekillendi. Günler arasındaki bu değişikliklerde istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0. ve 7. günde sayısal olarak yükseklik tespit edilirken, 3. günde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edildi ( $P<0.01$ ). 10. gün değeri ise Kontrol grubu ile aynı çıktı.



**Şekil 4.26.** Grupların ortalama CK değerleri.

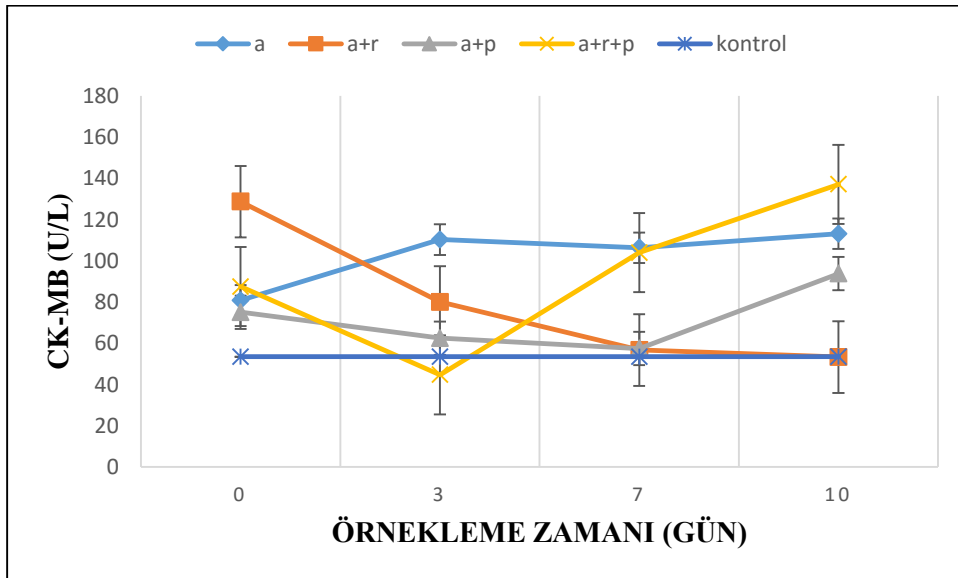
A+P grubunun ortalama CK aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günlerde 0. güne göre bir azalma şekillendi 10. günde ise 0., 3. ve 7. güne göre bir artma yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerler sayısal olarak yüksek çıkmakla birlikte sadece 10. günde yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.01$ ).

A+R+P grubunun ortalama CK aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir azalma oldu, 7. ve 10. günlerde ise bir artış yaşandı. Günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da tüm günlerdeki CK aktivitesinin Kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü.

Ortalama CK aktiviteleri gruplar arası karşılaştırıldığında tedavinin 3. günü A grubunun CK değeri A+P ve A+R+P gruplarına göre yüksek ( $P<0.01$ ), ayrıca tedavinin 10. günü A ve A+P grubunun CK değeri A+R grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.01$ ).

Grupların ortalama kreatinin kinaz-MB (CK-MB) aktiviteleri Şekil 4.27’de gösterildi. A grubunun ortalama CK-MB aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin 3.,7. ve 10. günlerinde 0. güne göre bir artış yaşandı ancak günler arasındaki bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK-MB aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte sadece 3. günde yükseklik anlamlı bulundu ( $P<0.01$ ).

A+R grubunun ortalama CK-MB aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre giderek bir azalma şekillendi. En çok azalma 10. günde görüldü. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK-MB aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da en çok 0. günde olmak üzere tüm tedavi günlerindeki CK-MB aktivitesi Kontrol grubuna göre yüksek bulundu.



Şekil 4.27. Grupların ortalama CK-MB değerleri.

A+P grubunun ortalama CK-MB aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günlerde 0. güne göre bir azalma yaşandı, 10. günde ise 0., 3. ve 7. güne göre bir artış yaşandı. Fakat günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK-MB aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de en az 7. gün değerinde, en çok ise 10. gün değerinde olmak üzere tüm günlerdeki CK-MB aktivitesi Kontrol grubundan yüksek bulundu.

A+R+P grubunun ortalama CK-MB aktivitesinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir azalma yaşanırken 7. ve 10. günlerde 0. ve 3. günlere göre bir artma şekillendi. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CK-MB aktiviteleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmeyip diğer günler yüksek çıkarken sadece 3. gün değeri düşük çıktı.

Ortalama CK-MB aktiviteleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece tedavinin 3. gününde bir fark tespit edilmiş olup A grubunun CK-MB değeri A+P ve A+R+P gruplarına göre yüksek bulundu ( $P<0.01$ ).

Grupların ortalama kreatinin (CREA) değerleri Şekil 4.28'de gösterildi. A grubunun ortalama CREA değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. güne göre 3., 7. ve 10. günlerde bir azalma şekillendi ancak 7. gün değerinde 3. güne göre bir artma yaşandı. Günler arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CREA değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de 0. ve 7. gün değerleri Kontrol grubuna göre yüksek, 3.gün değeri benzer seviyelerde, 10. gün değeri ise düşük bulundu.

**Tablo 4.11.** Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.

Parametre	Gün	Gruplar					P
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
ALT (U/L)	0	39.00±30.17 <sup>a</sup>	15.50±8.36 <sup>b</sup>	16.17±7.67 <sup>b</sup>	31.33±6.18 <sup>ab</sup>	15.83±8.97 <sup>b</sup>	<0.05
	3	27.83±12.27 <sup>a</sup>	14.67±14.25 <sup>b</sup>	14.00±6.95 <sup>b</sup>	29.50±4.27 <sup>a</sup>	15.83±8.97 <sup>b</sup>	<0.05
	7	26.33±9.97 <sup>ab</sup>	16.00±8.92 <sup>b</sup>	17.17±7.88 <sup>b</sup>	28.50±6.31 <sup>a</sup>	15.83±8.97 <sup>b</sup>	<0.05
	10	28.60±8.98 <sup>a</sup>	17.75±5.96 <sup>b</sup>	15.50±4.50 <sup>b</sup>	34.00±8.48*	15.83±8.97 <sup>b</sup>	<0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
AST (U/L)	0	44.50±9.33	40.33±28.03	20.83±8.44	49.33±11.58	35.00±36.06	>0.05
	3	49.50±14.70	24.00±20.22	18.67±6.40	46.33±27.41	35.00±36.06	>0.05
	7	34.50±17.76	30.50±36.22	22.00±7.95	56.50±18.86	35.00±36.06	>0.05
	10	56.60±21.19	16.50±4.50	30.17±21.45	96.00±80.61*	35.00±36.06	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
GGT (U/L)	0	8.17±7.46	8.17±2.13	10.33±2.25	10.00±3.16	10.00±1.26	>0.05
	3	11.50±2.88	10.33±4.45	10.50±2.16	11.83±3.31	10.00±1.26	>0.05
	7	8.83±2.56	7.00±5.65	12.33±1.75	9.83±1.94	10.00±1.26	>0.05
	10	8.80±5.45	10.25±2.21	10.00±2.28	8.50±6.36*	10.00±1.26	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
ALP (U/L)	0	153±27 <sup>Ba</sup>	88±52 <sup>b</sup>	160±53 <sup>a</sup>	131±50 <sup>ab</sup>	158±33 <sup>a</sup>	<0.05
	3	147±26 <sup>B</sup>	106±56	174±32	158±71	158±33	>0.05
	7	171±23 <sup>AB</sup>	109±66	155±41	148±62	158±33	>0.05
	10	192±27 <sup>Aa</sup>	77±83 <sup>b</sup>	149±40 <sup>a</sup>	127±141*	158±33 <sup>a</sup>	<0.05
	P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
CK (U/L)	0	332±117	311±166	343±237	402±274	183±15	>0.05
	3	466±184 <sup>a</sup>	341±122 <sup>ab</sup>	314±74 <sup>bc</sup>	212±60 <sup>bc</sup>	183±15 <sup>c</sup>	<0.01
	7	443±187	239±73	270±104	524±565	183±15	>0.05
	10	461±177 <sup>a</sup>	183±56 <sup>b</sup>	435±223 <sup>a</sup>	730±371*	183±15 <sup>b</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
CK-MB (U/L)	0	81±31	129±118	75±54	88±69	54±13	>0.05
	3	110±50 <sup>a</sup>	80±34 <sup>ab</sup>	62±23 <sup>b</sup>	45±11 <sup>b</sup>	54±13 <sup>b</sup>	<0.01
	7	106±48	57±15	57±30	104±116	54±13	>0.05
	10	113±46	53±25	94±55	137±50*	54±13	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

İstatistiksel farklılıklar grup içi ve gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

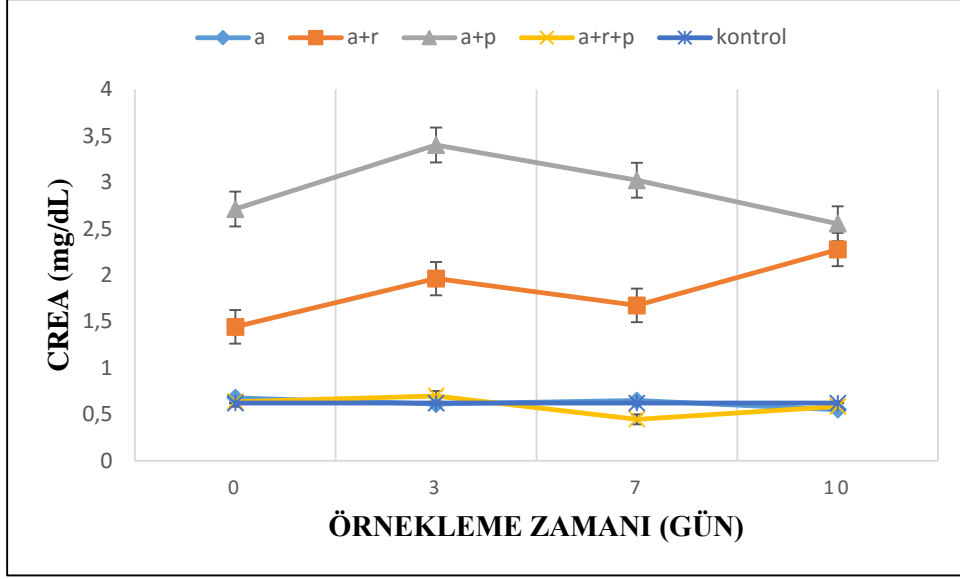
\*. A+R+P grubunda lme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

A+R grubunun ortalama CREA değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. gün değerleri 0. güne göre yüksek çıktı, 7. günde 3. güne göre biraz azalma oldu, 10. gün değeri ise 0., 3. ve 7. gün değerlerinden yüksek ıktı. Ancak günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CREA değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 10. gün değerinde en fazla olmak üzere tüm günlerdeki CREA değerleri Kontrol grubundan yüksek çıktı fakat istatistiksel olarak bir fark belirlenmedi.

A+P grubunun ortalama CREA değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günde 0. güne göre bir artış yaşandı, 10. günde 0., 3. ve 7. günlere göre bir azalma yaşandı. Günler arası karşılaştırmada bir fark tespit edilmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CREA değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu ( $P<0.01$ ).

A+R+P grubunun ortalama CREA değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artış yaşandı, 7. günde 0. ve 3. güne göre bir azalma oldu, 10. günde 0. ve 3. gün değerlerine göre bir azalma, 7. gün değerine göre ise bir artış yaşandı. Günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CREA değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmeyip 0. gün değeri Kontrol grubu ile aynı seviyelerde çıkarken 3. gün değeri yüksek, 7. ve 10. gün değeri ise düşük ıktı.

Ortalama CREA değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında A+P grubunun 0. gün CREA değeri A, A+R ve A+R+P gruplarına göre yüksek ıktı ( $P<0.01$ ). Tedavinin 3. ve 7. günü A+R grubunun CREA değeri A ve A+R+P gruplarına göre yüksek, A+P grubuna göre ise düşük ıktı ( $P<0.01$ ). A+P grubu ise tedavinin 3. ve 7. günü tüm gruplara kıyasla en yüksek CREA değerine sahip grup oldu ( $P<0.01$ ). Tedavinin 10. günü A+R ve A+P grubunun CREA değeri A grubuna göre yüksek ıktı ( $P<0.01$ ).



**Şekil 4.28.** Grupların ortalama CREA değerleri.

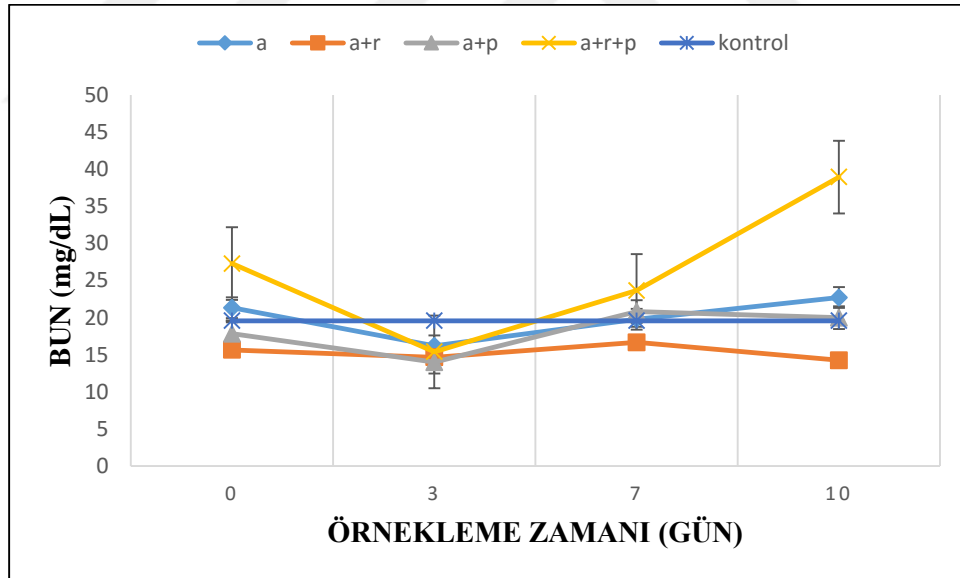
Grupların ortalama kan üre azotu (BUN) değerleri Şekil 4.29’da gösterildi. A grubunun ortalama BUN değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günlerde 0. güne göre bir azalma oldu, 10. günde ise 0., 3. ve 7. gün değerlerine göre bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama BUN değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmese de 0. ve 10. gün değerleri yüksek, 3. ve 7. gün değerleri ise düşük bulundu.

A+R grubunun ortalama BUN değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 10. günlerde 0. güne göre bir azalma oldu, 7. günde ise 0., 3. ve 10. gün değerlerine göre bir artış yaşandı. Günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama BUN değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmeyip tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan düşük çıktı.

A+P grubunun ortalama BUN değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. güne göre bir azalma yaşandı, 7. ve 10. günlerde ise bir artış yaşandı. 10.

gün değerinde 7. gün değerine göre biraz azalma oldu. Fakat günler arasında bir fark tespit edilmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama BUN değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmasa da 0. ve 3. gün değerleri düşük, 7. ve 10. gün değerleri yüksek bulundu.

A+R+P grubunun ortalama BUN değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. gün değerlerinde 0. güne göre bir azalma oldu, ancak 7. günde 3. güne göre bir artış yaşandı. 10. gün değeri 0., 3. ve 7. gün değerlerinden yüksek çıktı. Ancak günler arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama BUN değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olmasa da 3. gün değeri hariç diğer günler Kontrol grubundan yüksek çıkarken 3. gün değeri düşük çıktı.



Şekil 4.29. Grupların ortalama BUN değerleri.

Ortalama BUN değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark olmamakla beraber 0. gün değerleri içerisinde A+R+P grubu diğer gruplara göre sayısal olarak oldukça yüksek çıktı, en düşük değer ise A+R grubunda oluştu. 3. gün

değerleri içerisinde en yüksek değer A grubunda belirlenirken, en düşük değer A+P grubunda belirlendi. 7. gün değerleri kıyaslandığında en yüksek değer A+R+P grubunda, en düşük değer ise A+R grubunda belirlendi. 10. gün değerleri gruplar arası kıyaslandığında en yüksek değer A+R+P grubunda, en düşük değer ise A+R grubunda belirlendi.

Grupların ortalama kolesterol (CHOL) değerleri Şekil 4.30'da gösterildi. A grubunun ortalama CHOL değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre sayısal bir artış yaşandı, 10. gün değeri ise 7. gün değerine göre biraz düştü. Günler arası karşılaştırmada istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CHOL değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Ancak 0. gün değerinin Kontrol grubundan düşük, 3. gün değerinin aynı seviyelerde, 7. ve 10. gün değerlerinin ise yüksek olduğu tespit edildi.

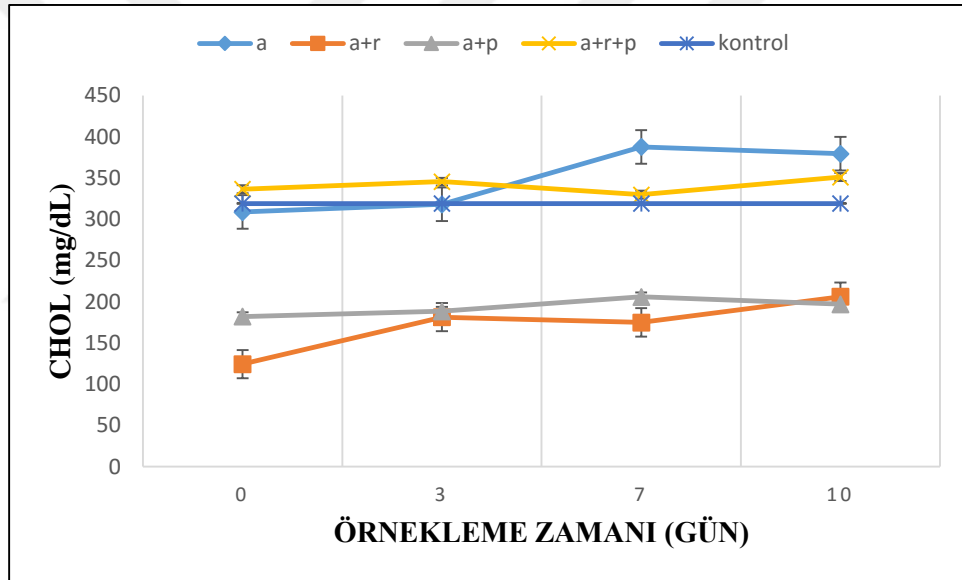
A+R grubunun ortalama CHOL değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde giderek bir artışın olduğu görüldü. Ancak günler arasındaki bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CHOL değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki CHOL değerlerinin istatistiksel olarak Kontrol grubundan düşük olduğu belirlendi ( $P<0.01$ ).

A+P grubunun ortalama CHOL değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre bir artış yaşandı ancak 10. gün değeri 7. gün değerine göre düşük çıktı. Fakat günler arası karşılaştırmada bir fark tespit edilmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CHOL değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki CHOL değerlerinin Kontrol grubundan düşük olduğu bulundu ( $P<0.01$ ).

A+R+P grubunun ortalama CHOL değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değeri 0. gün değerine göre hafif bir artış gösterdi, 7. gün değerinde 0. ve 3. gün

değerine göre bir azalma oldu, 10. gün değerinde ise 0.,3. ve 7. gün değerine göre bir artma yaşandı. Günler arası karşılaştırmada bir fark tespit edilmedi. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama CHOL değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sayısal olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı.

Ortalama CHOL değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında A+R ve A+P grubunun 0., 3. ve 7. günlerdeki kolesterol değerleri A ve A+R+P gruplarına göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ) Tedavinin 10. günü ise A+R ve A+P grubunun kolesterol değerleri A grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ).



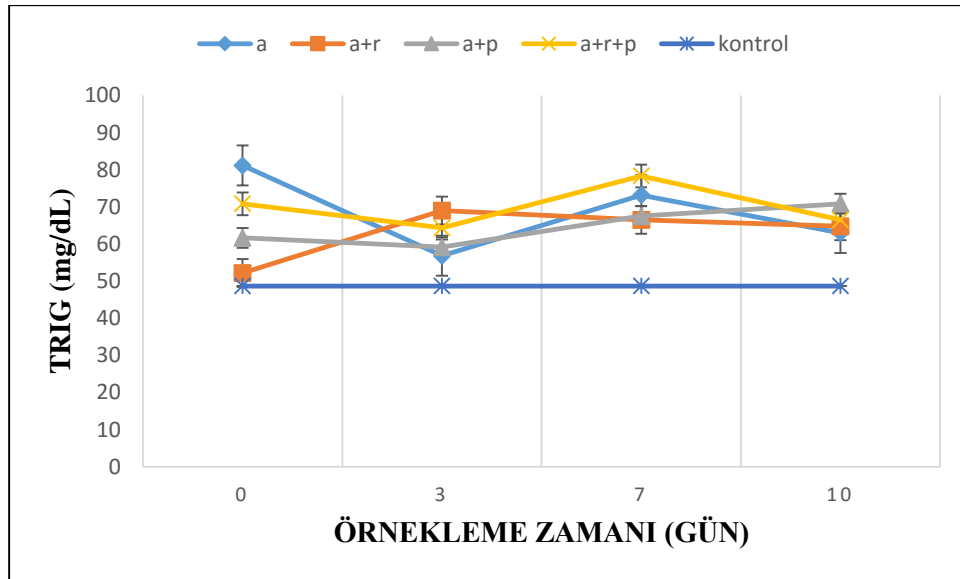
Şekil 4.30. Grupların ortalama CHOL değerleri.

Grupların ortalama trigliserid (TRIG) düzeyleri Şekil 4.31’de gösterildi. A grubunun ortalama TRIG düzeylerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir azalma oldu, 7. gün değerinde 3. gün değerine göre bir artış yaşanırken 0. güne göre bir azalma oldu. 10. gün değeri ise 0. ve 7. gün değerinden daha düşük çıktı. Günler arasındaki bu farklılıklar önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TRIG düzeyleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan

yüksek çıktı ancak sadece 0. gün değerindeki yükseklik istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P<0.05$ ).

A+R grubunun ortalama TRIG düzeylerinin günler arası karşılaştırmasında 3., 7. ve 10. günlerde 0. güne göre bir artış yaşandı, en fazla artış 3. günde tespit edildi. Ancak günler arasında TRIG düzeylerindeki bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TRIG düzeyleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan yüksek çıktı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

A+P grubunun ortalama TRIG düzeylerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir azalma oldu, 7. ve 10. gün değerlerinde ise 0. ve 3. güne göre bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TRIG düzeyleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan yüksek çıktı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmadı.



Şekil 4.31. Grupların ortalama TRIG değerleri.

A+R+P grubunun ortalama TRIG düzeylerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir azalma oldu, 7. gün değeri 0. ve 3. gün değerine göre arttı ancak 10. günde 0. ve 7. gün değerlerinin altına indi. Ancak günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TRIG düzeyleri Kontrol grubunun ortalama TRIG düzeyleri ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan yüksek çıktı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Ortalama TRIG değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece tedavi öncesinde A grubunun TRIG değeri A+R grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

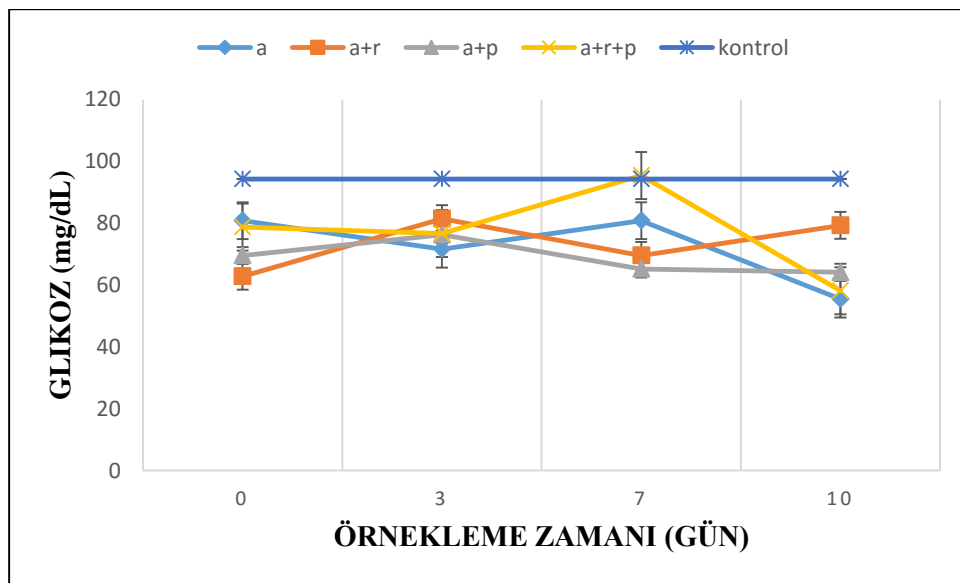
Grupların ortalama glikoz değerleri Şekil 4.32'de gösterildi. A grubunun ortalama glikoz değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir azalma oldu, 7. günde bir artış göstererek 0. günle aynı seviyeye geldi ancak 10. günde diğer tüm günlerdeki değerlerin altına indi. Günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama glikoz değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan düşük çıktı ancak bu düşüklük sadece 3. ve 10. gün değerlerinde istatistiksel olarak önemli bulundu (3. gün:  $P<0.05$ , 10. gün:  $P<0.01$ ).

A+R grubunun ortalama glikoz değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir artış oldu, 7. gün değeri 0. gün değerinden yüksek olmasına rağmen 3. gün değerinden düşük çıktı, 10. gün değerinde ise 0. ve 7. gün değerine göre bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama glikoz değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerde Kontrol grubundan düşük çıktı ancak bu düşüklük sadece 0. gün değerinde istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P<0.05$ ).

A+P grubunun ortalama glikoz değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir artış oldu, 7. ve 10. günlerde 0. ve 3. güne göre bir azalma yaşandı. Günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama glikoz değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki glikoz değerleri düşük bulundu (0., 3. ve 7. gün:  $P<0.05$ , 10. gün:  $P<0.01$ ).

A+R+P grubunun ortalama glikoz değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. güne göre biraz azalma oldu, 7. gün değerinde ise bir artış yaşandı ve 0. ve 3. gün değerini geçti. 10. gün değerinde bir azalma olarak diğer tüm günlerden düşük çıktı. Günler arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli çıkmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama glikoz değerleri Kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece 7. gün değeri Kontrol grubundan yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

Ortalama glikoz değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında tedavinin 7. günü A+P ve A+R grubunun değerleri A+R+P grubundan düşük çıktı ( $P<0.05$ ). Tedavinin 10. günü A grubunun glikoz değerleri ise A+R grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ).



Şekil 4.32. Grupların ortalama GLİKOZ değerleri.

**Tablo 4.12.** Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.

Parametre	Gün	Gruplar					P
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
CREA (mg/dl)	0	0.67±0.17 <sup>b</sup>	1.44±1.49 <sup>b</sup>	2.71±1.11 <sup>a</sup>	0.63±0.14 <sup>b</sup>	0.62±0.15 <sup>b</sup>	<0.01
	3	0.61±0.07 <sup>c</sup>	1.96±1.37 <sup>b</sup>	3.40±0.84 <sup>a</sup>	0.69±0.16 <sup>c</sup>	0.62±0.15 <sup>c</sup>	<0.01
	7	0.64±0.15 <sup>c</sup>	1.67±1.56 <sup>b</sup>	3.02±0.60 <sup>a</sup>	0.44±0.22 <sup>c</sup>	0.62±0.15 <sup>c</sup>	<0.01
	10	0.55±0.14 <sup>b</sup>	2.27±2.01 <sup>a</sup>	2.55±0.96 <sup>a</sup>	0.58±0.17*	0.62±0.15 <sup>b</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
BUN (mg/dl)	0	21.32±7.13	15.66±6.97	17.83±3.65	27.28±17.91	19.58±8.48	>0.05
	3	16.19±5.31	14.66±6.31	14.00±5.09	15.40±3.70	19.58±8.48	>0.05
	7	19.79±4.64	16.66±5.95	20.83±10.08	23.66±9.25	19.58±8.48	>0.05
	10	22.70±5.23	14.25±6.60	20.00±4.93	38.94±4.66*	19.58±8.48	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
CHOL (mg/dl)	0	309±82 <sup>a</sup>	124±35 <sup>b</sup>	182±52 <sup>b</sup>	336±29 <sup>a</sup>	319±43 <sup>a</sup>	<0.01
	3	318±77 <sup>a</sup>	181±49 <sup>b</sup>	188±31 <sup>b</sup>	346±64 <sup>a</sup>	319±43 <sup>a</sup>	<0.01
	7	388±84 <sup>a</sup>	175±41 <sup>b</sup>	206±69 <sup>b</sup>	330±61 <sup>a</sup>	319±43 <sup>a</sup>	<0.01
	10	379±68 <sup>a</sup>	206±66 <sup>b</sup>	197±55 <sup>b</sup>	351±25*	319±43 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
TRIG (mg/dl)	0	81.17±23.84 <sup>a</sup>	52.17±22.40 <sup>b</sup>	61.67±17.40 <sup>ab</sup>	70.83±19.73 <sup>ab</sup>	48.67±9.93 <sup>b</sup>	<0.05
	3	56.83±20.85	69±27.94	59.17±18.90	64.33±14.58	48.67±9.93	>0.05
	7	73.17±24.33	66.5±28.45	67.50±35.38	78.33±22.04	48.67±9.93	>0.05
	10	63.00±16.82	64.75±36.44	70.83±54.15	66.50±16.26*	48.67±9.93	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
GLİKOZ (mg/dl)	0	80.82±28.12 <sup>ab</sup>	62.83±19.04 <sup>b</sup>	69.55±13.60 <sup>b</sup>	78.76±13.25 <sup>ab</sup>	94.30±6.42 <sup>a</sup>	<0.05
	3	71.60±13.55 <sup>b</sup>	81.46±13.55 <sup>ab</sup>	76.26±3.45 <sup>b</sup>	76.67±17.59 <sup>b</sup>	94.30±6.42 <sup>a</sup>	<0.05
	7	80.82±25.51 <sup>abc</sup>	69.55±6.35 <sup>bc</sup>	65.21±12.09 <sup>c</sup>	95.40±33.07 <sup>a</sup>	94.30±6.42 <sup>ab</sup>	<0.05
	10	55.47±15.39 <sup>c</sup>	79.30±11.38 <sup>ab</sup>	64.13±18.65 <sup>bc</sup>	58.17±18.98*	94.30±6.42 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

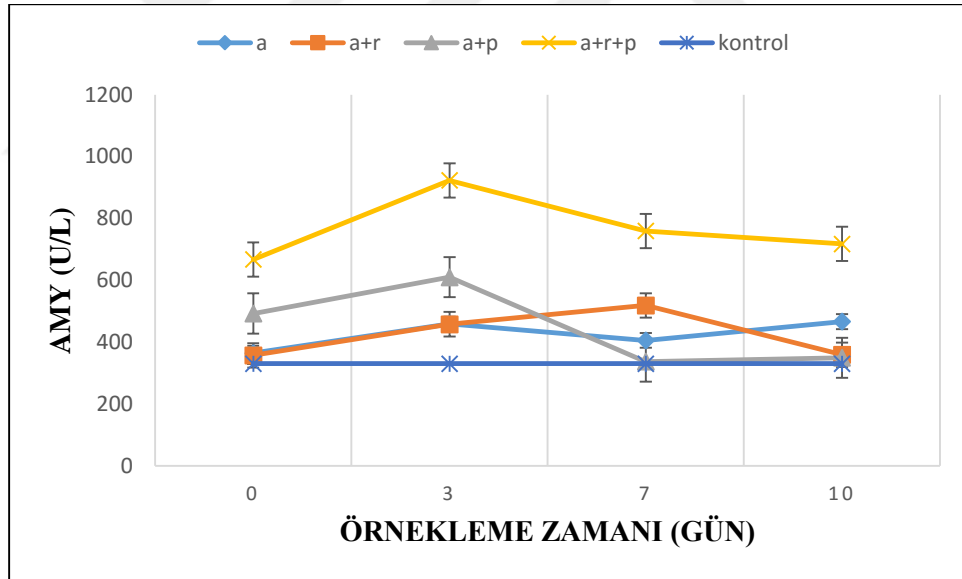
İstatistiksel farklılıklar grup içi ve gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

\*. A+R+P grubunda lme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

Grupların ortalama amilaz (AMY) değerleri Şekil 4.33'de gösterildi. A grubunun ortalama AMY değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artma, 7. günde 0. ve 3. güne göre azalma Şekillendi. 10. günde ise diğer günlere göre bir artma Şekillenerek günler arasındaki en yüksek değer oldu. Ancak günler arasındaki bu

farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama AMY değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3. ve 10. gün değerlerinde en fazla olmak üzere istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal olarak tüm tedavi günlerindeki değerler yüksek bulundu.

A+R grubunun ortalama AMY değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. ve 7. günlerde sayısal olarak 0. güne göre giderek bir artış şekillendi, 10. günde ise azalma şekillenerek 0. gün değerine çok yakın seyretti. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama AMY değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmasa da en fazla 7. günde olmak üzere tüm günlerde Kontrol grubundan yüksek çıktı.



**Şekil 4.33.** Grupların ortalama AMY değerleri.

A+P grubunun ortalama AMY değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. günde 0. güne göre bir artış şekillendi, 7. ve 10. günlerde ise bir azalma şekillenerek 0. ve 3. gün değerlerinin altına düştü. Günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir önem belirlenmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama AMY değerleri Kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında 0. ve 3. günlerde daha fazla, 7. ve 10. günlerde daha az olmak üzere Kontrol grubundan hep yüksek çıktı.

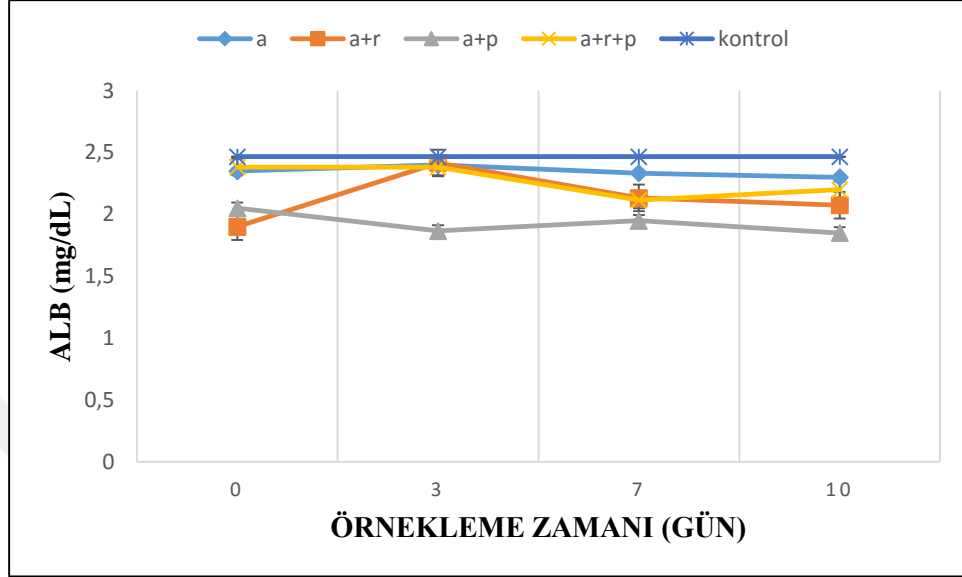
A+R+P grubunun ortalama AMY değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. güne göre tedavinin diğer günlerinde sayısal bir artış şekillendi, en fazla artış 3. günde oldu, 7. ve 10. gün değerleri ise 3. gün değerine göre azaldı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir önem belirlenmedi. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama AMY değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece 3. ve 7. günlerdeki değerler yüksek çıktı ( $P<0.05$ ).

Ortalama AMY değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sadece 3. ve 7. günlerde fark bulundu. Tedavinin 3. günü A+R+P grubunun AMY değeri A ve A+R gruplarına göre yüksek çıkarken ( $P<0.05$ ), 7. günü A ve A+P gruplarına göre yüksek çıktı ( $P<0.05$ ).

Grupların ortalama albümin (ALB) değerleri Şekil 4.34'de sunuldu. A grubunun ortalama ALB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında sadece 3. günde 0.güne göre hafif bir artış oldu ancak genel olarak tedavi günleri arasındaki değerler birbirine çok yakın çıktı ve tedavi günleri arasında da istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama ALB değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. A grubunun ALB değerleri tüm günlerde sayısal olarak düşük çıktı ancak değerlerin genel olarak Kontrol grubuna yakın değerler olduğu görüldü.

A+R grubunun ortalama ALB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir artış, 7. ve 10. günlerde ise bir azalma şekillenmiş olup değerler 0. güne göre yüksekken 3. güne göre düşük bulundu. Günler arası karşılaştırmada istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10.

gün ortalama ALB deęerleri Kontrol grubu ile karřılařtırıldıęında 0. ve 10. günde ki deęerler istatistiksel olarak dūřuk bulundu (0. gūn:  $P<0.05$ , 10. gūn:  $P<0.01$ ).



řekil 4.34. Grupların ortalama albūmin deęerleri.

A+P grubunun ortalama ALB deęerlerinin gūnler arası karřılařtırmasında 3. 7. ve 10. gūnlerde 0. gūne gūre sayısal olarak bir azalma řekillendi. Gūnler arasındaki bu azalmalar istatistiksel olarak ōnemli bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gūn ortalama ALB deęerleri Kontrol grubu ile karřılařtırıldıęında 0., 3. ve 10. gūn deęerleri dūřuk bulundu (0. gūn:  $P<0.05$ , 3. ve 10. gūn:  $P<0.01$ ).

A+R+P grubunun ortalama ALB deęerlerinin gūnler arası karřılařtırmasında 0. ve 3. gūn deęerleri aynı bulundu, dięer gūnlerde ise 0. ve 3. gūne gūre bir azalma řekillendi. 7. gūn deęerindeki dūřuklūk 0. ve 3. gūn deęerine gūre istatistiksel olarak ōnemli bulundu ( $P<0.05$ ). Ancak gūnler arasındaki bu deęiřiklikler istatistiksel olarak ōnemli bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gūn ortalama ALB deęerleri Kontrol grubu ile karřılařtırıldıęında istatistiksel olarak bir fark çıkmada sayısal olarak dūřuk bulundu.

Ortalama ALB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında A+R grubunun 0. gün değeri A ve A+R+P gruplarına göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ). Tedavinin 3. günü gruplar arasında en düşük albümin değeri A+P grubunda tespit edildi ( $P<0.01$ ). Tedavinin 7. günü gruplar arasında fark bulunmadı. 10. günde A+P grubunun ALB değeri A grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ).

Grupların ortalama total protein (TP) değerleri Şekil 4.35’de verildi. A grubunun ortalama TP değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde 0. güne göre sayısal olarak giderek bir artış yaşandı. Ancak günler arasında görülen bu artışlar istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TP değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamakla birlikte 0. gün değeri Kontrol grubu değerine çok yakın seyrederken, 3., 7. ve 10. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek çıktı.

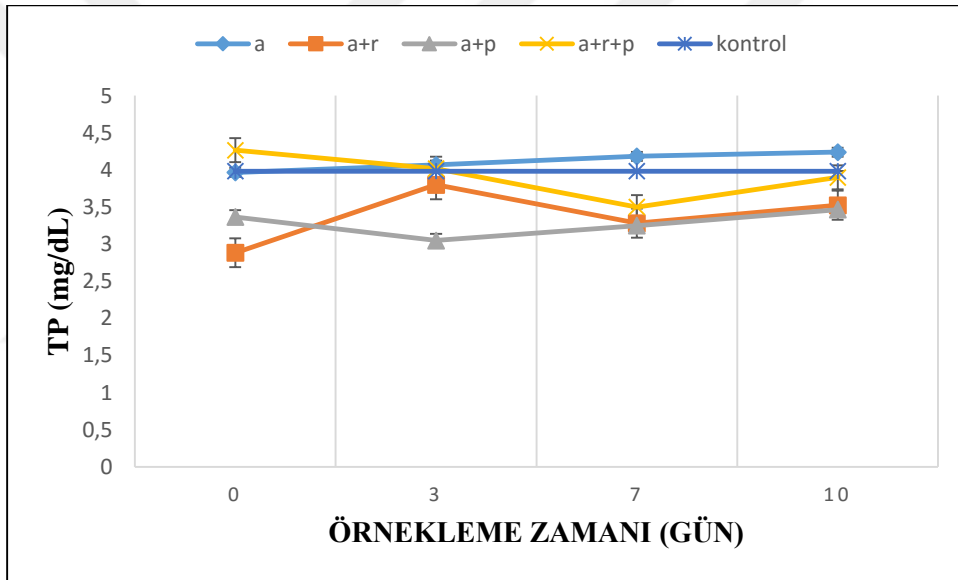
A+R grubunun ortalama TP değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. gün değerine göre bir artış yaşanıırken 7. ve 10. gün değerleri 0. güne göre yüksek 3. gün değerine göre ise düşük bulundu. Günler arası bu farklılıklarda istatistiksel olarak bir önemlilik bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TP değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece 0. gün değeri düşük bulundu ( $P<0.05$ ).

A+P grubunun ortalama TP değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 3. gün değerinde 0. güne göre bir azalma olurken 7. ve 10. gün değerlerinde giderek bir artış görüldü ve 10. gün değeri 0. gün değerinden daha yüksek bulundu. Fakat günler arası bu farklılıklarda istatistiksel olarak bir önemlilik bulunmadı. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TP değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmasa da tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan düşük ıktı.

A+R+P grubunun ortalama TP değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde sayısal olarak giderek bir azalma yaşandı ve 7. gün değeri

0. gün değerine göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $P<0.05$ ). A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama TP değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de 0. ve 3. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek, 7. ve 10.gün değerleri ise düşük bulundu.

Ortalama TP değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında 0. gün A+R grubunun TP değeri A ve A+R+P gruplarına göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ). 3. gün A+P grubunun TP değeri A, A+R ve A+R+P gruplarına göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ). Tedavinin 7. ve 10. günlerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

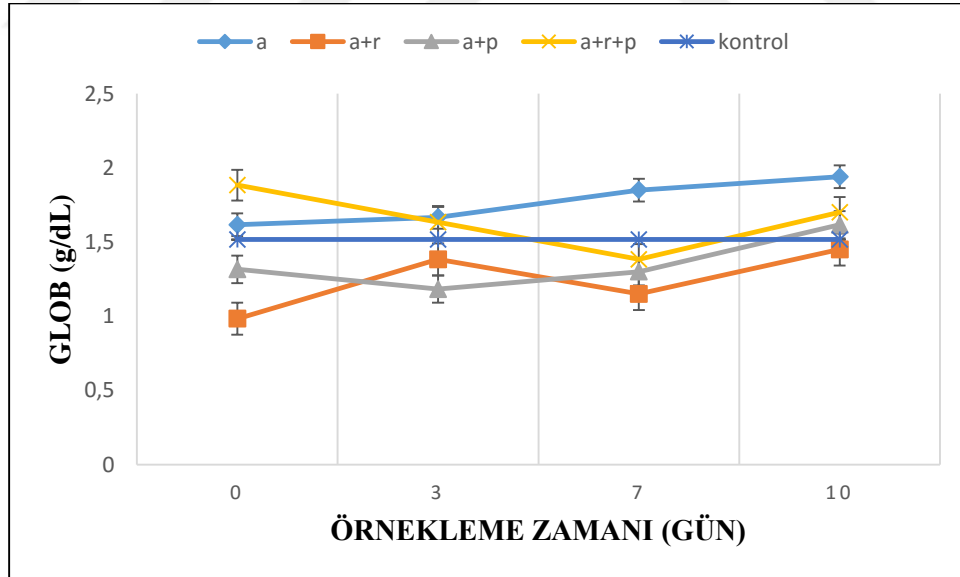


Şekil 4.35. Grupların ortalama total protein değerleri.

Grupların ortalama globülin (GLOB) değerleri Şekil 4.36’da verildi. A grubunun ortalama GLOB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında tedavinin ilerleyen günlerinde sayısal olarak giderek bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki değerlerde görülen bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama GLOB değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan yüksek bulundu.

A+R grubunun ortalama GLOB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. ve 10. gün değerinde bir artma, 7. gün değerinde ise bir azalma tespit edildi. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama GLOB değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmese de tüm günlerdeki değerler Kontrol grubundan düşük bulundu.

A+P grubunun ortalama GLOB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. günde değerinde bir azalma, 7. gün değerinde benzerlik, 10. gün değerinde ise bir artış yaşandı. Ancak günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama GLOB değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamakla birlikte 0., 3. ve 7. gün değerleri Kontrol grubundan düşük çıkarken 10. gün değeri yüksek çıktı.



Şekil 4.36. Grupların ortalama globülin değerleri.

A+R+P grubunun ortalama GLOB değerlerinin günler arası karşılaştırmasında sayısal olarak bir azalmanın olduğu görüldü ancak günler arasındaki bu değişiklikler

istatistiksel olarak önemli bulunmadı. A+R+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama GLOB değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Ancak 0., 3. ve 10. gün değerleri Kontrol grubundan yüksek bulunurken 7. gün değeri düşük bulundu.

Ortalama GLOB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında sadece 0. günde A+R grubunun globülin miktarı A ve A+R+P gruplarına göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ).

Grupların ortalama kalsiyum (Ca) değerleri Şekil 4.37’de gösterildi. A grubunun ortalama Ca değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3., 7. ve 10. gün değerlerinde bir azalma yaşandı. 7. gün değeri 0. gün değerine göre düşük olmasına rağmen 3. ve 10. gün değerlerine göre yüksek bulundu. Ancak günler arasındaki bu değişikliklerde istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama Ca değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0., 7. ve 10. gün değerleri yüksek, 3. gün değeri ise düşük bulundu ancak günler arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi.

A+R grubunun ortalama Ca değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. gün değerinde bir azalış, 7. gün değerinde bir artış ve 10. gün değerinde ise hem 0. güne hem de 3. ve 7. günlere göre bir azalma oldu. Günler arasındaki bu farklılıklarda istatistiksel bir anlam belirlenmedi. A+R grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama Ca değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerlerin düşük olduğu görüldü ( $P<0.01$ ).

A+P grubunun ortalama Ca değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. gün değerine göre 3. ve 7. gün değerinde bir artma, 10. gün değerinde ise bir azalma saptanmış olup günler arasındaki bu değişikliklerde istatistiksel olarak bir önem bulunmadı. A+P grubunun 0., 3., 7. ve 10. gün ortalama Ca değerleri Kontrol grubunun ortalama Ca

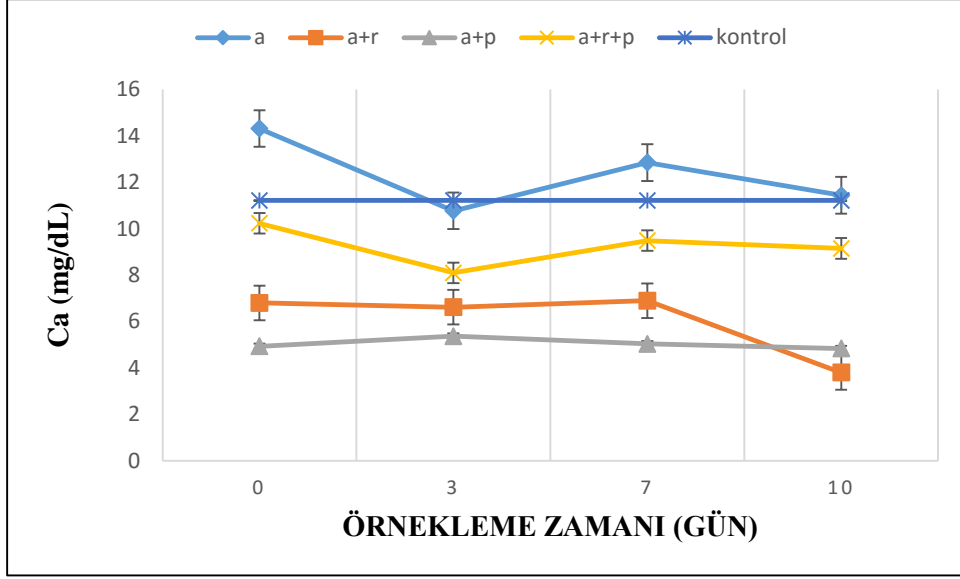
değerleri ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerlerin düşük olduğu görüldü (P<0.01).

**Tablo 4.13.** Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.

		Gruplar					
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
Parametre	Gün	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	P
AMİLAZ (U/L)	0	365±132	357±367	493±300	668±391	330±65	>0.05
	3	459±271 <sup>b</sup>	458±352 <sup>b</sup>	610±346 <sup>ab</sup>	923±356 <sup>a</sup>	330±65 <sup>b</sup>	<0.05
	7	405±98 <sup>b</sup>	519±348 <sup>ab</sup>	337±104 <sup>b</sup>	759±347 <sup>a</sup>	330±65 <sup>b</sup>	<0.05
	10	466±182	359±107	350±146	718±494*	330±65	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
ALB (mg/dl)	0	2.35±0.18 <sup>ab</sup>	1.90±0.619 <sup>c</sup>	2.05±0.18 <sup>bc</sup>	2.38±0.09 <sup>Aab</sup>	2.46±0.15 <sup>a</sup>	<0.05
	3	2.40±0.23 <sup>a</sup>	2.41±0.22 <sup>a</sup>	1.86±0.20 <sup>b</sup>	2.38±0.19 <sup>Aa</sup>	2.46±0.15 <sup>a</sup>	<0.01
	7	2.33±0.28	2.13±0.48	1.95±0.40	2.11±0.22 <sup>B</sup>	2.46±0.15	>0.05
	10	2.30±0.27 <sup>ab</sup>	2.07±0.33 <sup>bc</sup>	1.85±0.33 <sup>c</sup>	2.20±0.28*	2.46±0.15 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	
TP (mg/dl)	0	3.96±0.42 <sup>a</sup>	2.88±1.32 <sup>b</sup>	3.36±0.67 <sup>ab</sup>	4.26±0.39 <sup>Aa</sup>	3.98±0.33 <sup>a</sup>	<0.05
	3	4.06±0.45 <sup>a</sup>	3.80±0.61 <sup>a</sup>	3.05±0.46 <sup>b</sup>	4.01±0.39 <sup>ABa</sup>	3.98±0.33 <sup>a</sup>	<0.01
	7	4.18±0.71	3.28±0.79	3.25±0.84	3.50±0.56 <sup>B</sup>	3.98±0.33	>0.05
	10	4.24±0.80	3.52±0.80	3.46±1.19	3.90±0.98*	3.98±0.33	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	
GLOB (g/dl)	0	1.61±0.27 <sup>a</sup>	0.98±0.76 <sup>b</sup>	1.31±0.50 <sup>ab</sup>	1.88±0.36 <sup>a</sup>	1.51±0.30 <sup>ab</sup>	<0.05
	3	1.66±0.24	1.38±0.40	1.18±0.32	1.63±0.126	1.51±0.30	>0.05
	7	1.85±0.49	1.15±0.54	1.30±0.44	1.38±0.38	1.51±0.30	>0.05
	10	1.94±0.62	1.45±0.80	1.61±1.01	1.70±0.70*	1.51±0.30	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

İstatistiksel farklılıklar grup içi ve gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

\*. A+R+P grubunda ölüme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.



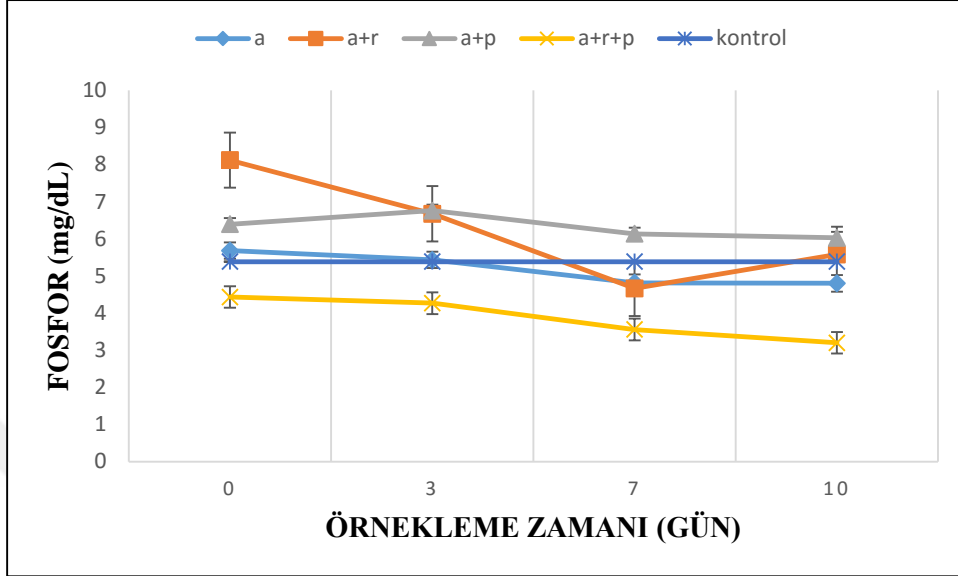
Şekil 4. 37. Grupların ortalama kalsiyum değerleri.

A+R+P grubunun ortalama Ca değerlerinin günler arası karşılaştırmasında 0. güne göre 3., 7. ve 10. gün değerlerinde bir azalma, 3. gün değerine göre 7. ve 10. gün değerinde ise bir artma tespit edildi ancak günler arasında istatistiksel olarak bir farka rastlanmadı. A+R+P grubunun 0., 3 ve 7. gün ortalama Ca değerleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm günlerdeki değerlerin düşük olduğu görüldü ( $P<0.01$ ).

Ortalama Ca değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında 0. ve 7. gün A grubunun Ca değeri A+R, A+P ve A+R+P gruplarına göre yüksek çıkarken A+R ve A+P grubunun Ca değeri A ve A+R+P gruplarına göre düşük çıktı ( $P<0.01$ ). A grubu tedavinin 3. günü 0. gün karşılaştırması ile aynı iken A+R+P grubu A grubuna göre düşük, A+P grubuna göre yüksek çıktı ( $P<0.01$ ). Tedavinin 10. günü A+R ve A+P grubunun Ca değeri A grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ).

Grupların ortalama fosfor (P) değerleri Şekil 4.38’de gösterildi. Tedavi gruplarında 10. günde tedavi öncesine göre azalmalar şekillense de gruplarda tedavi günlerine göre istatistiksel bir fark saptanmadı. Grupların Kontrol grubu ile

karşılaştırmasında sadece A+R+P grubunun 7. gün fosfor değeri Kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ).

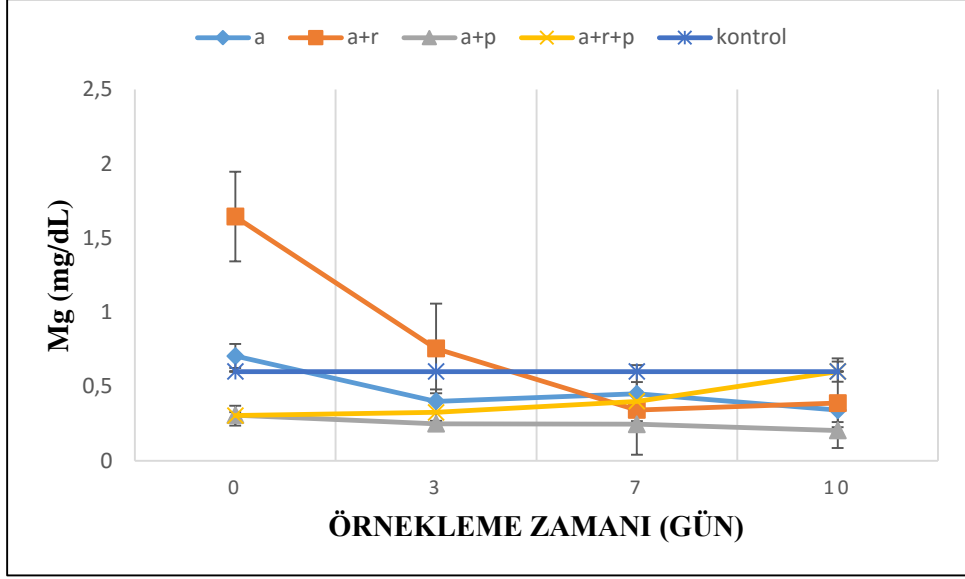


Şekil 4.38. Grupların ortalama fosfor değerleri.

Ortalama P değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında tedavinin 3. gününde A+R ve A+P grubunun P değeri A+R+P grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Tedavinin 7. gününde tüm tedavi gruplarının P değerlerinde sayısal azalmalar oldu ve A+R+P grubunun P değeri A+P grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.05$ ). 0. ve 10. günde ise gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir fark bulunmadı.

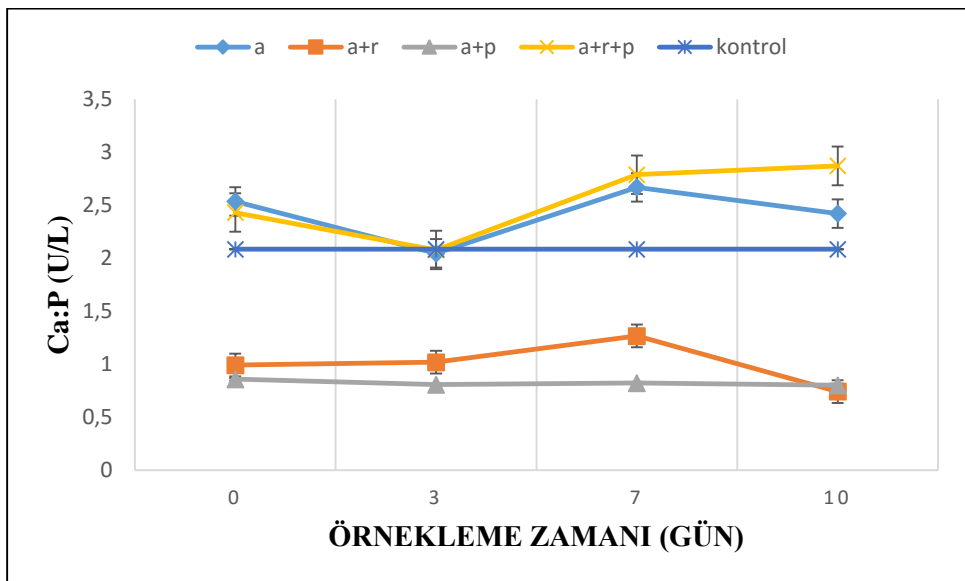
Grupların ortalama magnezyum (Mg) değerleri Şekil 4.39'da gösterildi. Tedavi günleri arasında gruplarda istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Grupların Kontrol grubu ile karşılaştırmasında 7. günde A+R, A+P ve A+R+P grupları düşük ( $P<0.05$ ), 10. günde ise A ve A+P grupları düşük bulundu ( $P<0.01$ ). Gruplar arası karşılaştırmada ise sadece tedavinin 7. gününde A+P grubu A grubundan düşük çıktı ( $P<0.05$ ).

Grupların ortalama kalsiyum/fosfor (Ca:P) oranları Şekil 4.40'de verildi. Tedavi günleri arasında gruplarda istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.



**Şekil 4.39.** Grupların ortalama magnezyum değerleri.

Grupların Kontrol grubu ile karşılaştırmasında 0., 3. ve 10. günde A+R ve A+P grupları düşük çıkarken, 7. günde A+R, A+P ve A+R+P grupları düşük çıktı ( $P<0.01$ ). Gruplar arası karşılaştırmada 0., 3. ve 7. günlerde A+R ve A+P grupları A ve A+R+P gruplarından düşük çıkarken ( $P<0.01$ ), 10. günde A+R ve A+P grupları A grubuna göre düşük bulundu ( $P<0.01$ ).



**Şekil 4.40.** Grupların ortalama Ca:P oran değerleri.

**Tablo 4.14.** Gruplardaki ortalama biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması.

		Gruplar					
		A	A+R	A+P	A+R+P	Kontrol	
Parametre	Gün	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	P
FOSFOR (mg/dl)	0	5.68±1.45	8.11±3.87	6.39±2.31	4.43±1.39	5.38±0.86	>0.05
	3	5.43±0.85 <sup>ab</sup>	6.67±2.43 <sup>a</sup>	6.76±1.32 <sup>a</sup>	4.26±1.19 <sup>b</sup>	5.38±0.86 <sup>ab</sup>	<0.05
	7	4.81±0.86 <sup>ab</sup>	4.66±2.43 <sup>ab</sup>	6.13±0.94 <sup>a</sup>	3.55±0.77 <sup>b</sup>	5.38±0.86 <sup>a</sup>	<0.05
	10	4.80±0.53	5.58±1.16	6.02±0.98	3.20±0.42*	5.38±0.86	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Ca (mg/dl)	0	14.31±5.26 <sup>a</sup>	6.80±1.94 <sup>c</sup>	4.93±0.86 <sup>c</sup>	10.23±1.98 <sup>b</sup>	11.21±1.20 <sup>ab</sup>	<0.01
	3	10.91±1.91 <sup>a</sup>	6.61±1.65 <sup>bc</sup>	5.36±1.17 <sup>c</sup>	8.10±2.06 <sup>b</sup>	11.21±1.20 <sup>a</sup>	<0.01
	7	12.85±2.88 <sup>a</sup>	6.90±2.64 <sup>c</sup>	5.03±1.07 <sup>c</sup>	9.48±1.30 <sup>b</sup>	11.21±1.20 <sup>ab</sup>	<0.01
	10	11.44±2.90 <sup>a</sup>	3.80±2.54 <sup>b</sup>	4.83±1.12 <sup>b</sup>	9.15±0.49*	11.21±1.20 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Mg (mg/dl)	0	0.70±0.35	1.64±3.16	0.30±0.13	0.30±0.13	0.60±0.10	>0.05
	3	0.40±0.15	0.75±1.11	0.24±0.04	0.32±0.09	0.60±0.10	>0.05
	7	0.45±0.18 <sup>ab</sup>	0.34±0.22 <sup>bc</sup>	0.24±0.06 <sup>c</sup>	0.40±0.15 <sup>bc</sup>	0.60±0.10 <sup>a</sup>	<0.05
	10	0.34±0.23 <sup>b</sup>	0.38±0.25 <sup>ab</sup>	0.20±0.05 <sup>b</sup>	0.60±0.00*	0.60±0.10 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Ca:P (U/L)	0	2.53±0.66 <sup>a</sup>	1.00±0.63 <sup>b</sup>	0.85±0.30 <sup>b</sup>	2.43±0.73 <sup>a</sup>	2.08±0.34 <sup>a</sup>	<0.01
	3	2.04±0.59 <sup>a</sup>	1.09±0.47 <sup>b</sup>	0.80±0.20 <sup>b</sup>	2.07±0.86 <sup>a</sup>	2.08±0.34 <sup>a</sup>	<0.01
	7	2.66±0.43 <sup>ab</sup>	1.26±0.67 <sup>c</sup>	0.82±0.17 <sup>c</sup>	2.78±0.78 <sup>a</sup>	2.08±0.34 <sup>b</sup>	<0.01
	10	2.42±0.71 <sup>a</sup>	0.74±0.52 <sup>b</sup>	0.80±0.17 <sup>b</sup>	2.87±0.22*	2.08±0.34 <sup>a</sup>	<0.01
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

İstatistiksel farklılıklar grup içi ve gruplar arasında her parametre için ayrı ayrı gösterilmiştir. Aynı sütundaki farklı büyük harfler günler arasında grup içindeki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı kk harfler aynı günde gruplar arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir.

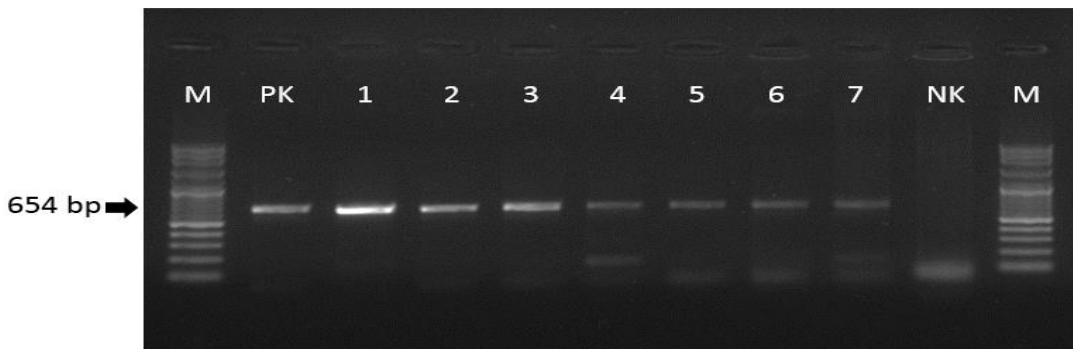
\*. A+R+P grubunda lme bağlı 2 köpek kaldığından tablodaki 10. gün verisi istatistiksel analize tabi tutulmamıştır.

#### 4.4. Virolojik Bulgular

Kanin distemper hastalığından şüphe edilen köpeklerden burun ve göz swabı örnekleri ve lökosit eldesi için EDTA'lı tüplere kan alındı. İlk aşamada burun ve göz swabı örneklerinden hızlı test kitleri kullanılarak CDV antijen pozitifliği belirlendi (Şekil 4.46). Ardından burun ve göz swabı örnekleri ve elde edilen lökosit tabakası PZR işlemine tabi tutularak CDV antijen varlığı doğrulandı (Şekil 4.47).



Şekil 4.46. Hızlı test kiti ile göz ve burun swabı örneklerinde CDV Ag pozitif görünümü



Şekil 4.47. PZR ürünlerinin, Trebbien ve ark.<sup>224</sup> çalışmasındaki Zhao2010fwd ve Bolt1997rev primerleri ile yapılan ve 654 bp ürün büyüklüğü oluşturulan jel görüntüsü. M: Marker (100 bp DNA Merdiveni) PK: Pozitif Kontrol, NK: Negatif Kontrol, 1-3 (güçlü pozitif örnekler), 4-7 (Zayıf pozitif örnekler) çalışma örnekleri.

Tedavi öncesi alınan örnekler ile yapılan PZR işlemine tedavinin 7. ve 10. günlerinde ve tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde devam edildi. Grupların CDV varlığına dair PZR sonuçları Tablo 4.15, 4.16, 4.17 ve 4.18'de gösterildi.

A grubunda tedavi öncesi dört köpeğin (1, 2, 3 ve 6 no'lu) hem swap hem de lökosit örnekleri pozitif bulundu, iki köpeğin ise (4 ve 5 no'lu) swap örnekleri pozitif iken lökosit örnekleri negatif bulundu. Tedavinin 7. gününde sadece 1 no'lu köpeğin swap ve lökosit örnekleri negatif iken diğer köpeklerin örnekleri pozitif bulundu. 1 ve 3 no'lu iki köpek tedavinin 9. günü öldüklerinden dolayı tedavinin 10. gününde sadece dört köpeğin (2, 4, 5 ve 6 no'lu) örneklerine bakılabildi. 2, 4 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri pozitif iken 5 no'lu köpeğin örnekleri negatif bulundu. Tedavi sonrası 1. günde 2 no'lu köpek öldüğünden dolayı tedavi sonrası 5. günde sadece üç köpek (4, 5 ve 6 no'lu) kaldı. 5 no'lu köpek tedavi sonrası 5. günün akşamında öldüğünden 4 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri incelendi. 4 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri pozitif bulundu ancak PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi sonucu pozitifliğin diğer günlere göre azaldığı dikkat çekti.

A+R grubunda altı köpeğin tedavi öncesi swap ve lökosit örneklerinin hepsi pozitif bulundu. Tedavinin 7. gününde 4 ve 6 no'lu köpeklerin swap ve lökosit örnekleri pozitif iken 1 no'lu köpeğin swap ve lökosit örnekleri negatif bulundu. 2 no'lu köpeğin swap örneği pozitif iken lökosit örneği negatif, 3 ve 5 no'lu iki köpeğin swap örnekleri negatif iken lökosit örnekleri pozitif bulundu. 2 no'lu köpek tedavinin 8. günü sabahı ve 3 no'lu köpek tedavinin 10. günü sabahı öldüklerinden dolayı tedavinin 10. gününde dört köpeğin (1, 4, 5 ve 6 no'lu) örneklerine bakılabildi. 1 no'lu köpeğin örnekleri negatif bulunurken, 4 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri pozitif, 5 no'lu köpeğin lökosit örneği pozitif iken swap örneği negatif bulundu. Tedavi sonrası 5. gün sonuçları tedavinin 10. gün sonuçları ile aynı oldu. 4 ve 6 no'lu köpekler tedavi sonrası 6. günde öldüklerinden dolayı tedavi

sonrası 10. günde sadece iki köpek ( 1 ve 5 no'lu) kaldı. Tedavi sonrası 10. günde 1 ve 5 no'lu iki köpeğin swap ve lökosit örnekleri negatif olarak bulundu.

A+P grubunda tedavi öncesinde dört köpeğin (1, 4, 5 ve 6 no'lu) hem swap hem de lökosit örnekleri pozitif bulundu, iki köpeğin ise (2 ve 3 no'lu) swap örnekleri pozitif iken lökosit örnekleri negatif bulundu. Tedavinin 7. günü köpeklerin hepsinin swap ve lökosit örnekleri pozitif olarak saptandı. Tedavinin 10. günü 1 no'lu köpeğin swap ve lökosit örnekleri negatif iken 2, 3, 4, 5 ve 6 no'lu köpeklerin örneklerinin hepsi pozitif bulundu. 3 no'lu köpek tedavinin 10. günü akşamı öldüğünden dolayı tedavi sonrası 5. günde beş köpeğin (1, 2, 4, 5 ve 6 no'lu) örneklerine bakılabildi. 1 no'lu köpeğin örnekleri negatif iken 2, 4, 5 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri pozitif bulundu. 2 no'lu köpek tedavi sonrası 9. günde, 4 ve 5 no'lu köpekler tedavi sonrası 6. günde öldüler. Bu nedenle tedavi sonrası 10. günde sadece 1 ve 6 no'lu iki köpeğin örnekleri incelendi ve örneklerin hepsi negatif olarak bulundu.

A+R+P grubunda tedavi öncesinde dört köpeğin (1, 2, 3 ve 4 no'lu) hem swap hem de lökosit örnekleri pozitif bulundu, iki köpeğin ise (5ve 6 no'lu) swap örnekleri pozitif iken lökosit örnekleri negatif bulundu. Tedavinin 7. günü 1, 2, 4 ve 5 no'lu köpeklerin örnekleri pozitif bulunurken 2 no'lu köpeğin örnekleri negatif bulundu, 6 no'lu köpeğin ise lökosit örneği pozitif iken swap örneği negatif saptandı. 1 no'lu köpek tedavinin 9. günü, 3 no'lu köpek tedavinin 8. günü ve 4 ve 5 no'lu köpekler ise tedavinin 7. günü akşamı öldüklerinden dolayı tedavinin 10. gününde sadece 2 ve 6 no'lu köpekler kaldı. Yapılan virolojik analiz sonucu 2 ve 6 no'lu köpeklerin örnekleri negatif olarak tespit edildi. 2 ve 6 no'lu köpeklerde tedavi sonrası 1. günde öldüklerinden dolayı A+R+P grubunda hiç köpek kalmadı ve bundan dolayı tedavi sonrası 5. ve 10. günde virolojik analizler yapılamadı.

**Tablo 4.15.** A grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.

		<b>Durum</b>				
<b>Grup</b>	<b>Numune</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>TS 5</b>	<b>TS10</b>
<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>1-LÖKOSİT</b>	+++++	Negatif	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>1-SWAP</b>	++	Negatif	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>2-LÖKOSİT</b>	+++++	+++++	+++	Öldü	Öldü
	<b>2-SWAP</b>	++++	+++	+++++	Öldü	Öldü
	<b>3-LÖKOSİT</b>	+	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>3-SWAP</b>	+	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>4-LÖKOSİT</b>	Negatif	++++	+	++	+
	<b>4-SWAP</b>	+++	+	++++	++	+
	<b>5-LÖKOSİT</b>	Negatif	+++	Negatif	Negatif	Öldü
	<b>5-SWAP</b>	+++++	++	Negatif	Negatif	Öldü
	<b>6-LÖKOSİT</b>	+++	++++	+++	+++	+
	<b>6-SWAP</b>	+	++++	+	++	+

**Tablo 4.16.** A+R grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.

		<b>Durum</b>				
<b>Grup</b>	<b>Numune</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>TS 5</b>	<b>TS10</b>
<b>ANTİBİYOTİK</b> +	<b>1-LÖKOSİT</b>	+++++	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	<b>1-SWAP</b>	++++	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	<b>2-LÖKOSİT</b>	++	Negatif	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>2-SWAP</b>	+++++	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>3-LÖKOSİT</b>	++	+	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>3-SWAP</b>	+++++	Negatif	Öldü	Öldü	Öldü
	<b>4-LÖKOSİT</b>	+++	+++	+++++	+	Öldü
	<b>4-SWAP</b>	+	+	+++	++	Öldü
	<b>5-LÖKOSİT</b>	+++++	+++++	+++++	++	Negatif
	<b>5-SWAP</b>	+	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	<b>6-LÖKOSİT</b>	++++	+++++	+++++	+++++	Öldü
	<b>6-SWAP</b>	++++	+++++	+++++	++++	Öldü

**Tablo 4.17.** A+P grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.

Grup	Numune	Durum				
		0	7	10	TS 5	TS10
ANTİBİYOTİK + PROANTHOCYANİDİN	1-LÖKOSİT	+++++	+	Negatif	Negatif	Negatif
	1-SWAP	++++	++	Negatif	Negatif	Negatif
	2-LÖKOSİT	Negatif	++	+++++	+++++	Öldü
	2-SWAP	+	++	+++++	+++++	Öldü
	3-LÖKOSİT	Negatif	++++	+++++	Öldü	Öldü
	3-SWAP	++++	++++	+++++	Öldü	Öldü
	4-LÖKOSİT	+++++	+++++	+++++	+++	Öldü
	4-SWAP	+	+++++	+++++	+	Öldü
	5-LÖKOSİT	+++++	+++++	++++	+++++	Öldü
	5-SWAP	+++++	+++++	++++	+++++	Öldü
	6-LÖKOSİT	+	+	+	+	Negatif
	6-SWAP	++++	+	+	+	Negatif

**Tablo 4.18.** A+R+P grubu virolojik analiz (PZR) sonuçları ve PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi.

Grup	Numune	Durum				
		0	7	10	TS 5	TS10
ANTİBİYOTİK + RİBAVİRİN + PROANTHOCYANİDİN	1-LÖKOSİT	+++++	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	1-SWAP	+	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	2-LÖKOSİT	++++	Negatif	Negatif	Öldü	Öldü
	2-SWAP	+++	Negatif	Negatif	Öldü	Öldü
	3-LÖKOSİT	+++	++	Öldü	Öldü	Öldü
	3-SWAP	++++	+++++	Öldü	Öldü	Öldü
	4-LÖKOSİT	++	++++	Öldü	Öldü	Öldü
	4-SWAP	++	++++	Öldü	Öldü	Öldü
	5-LÖKOSİT	Negatif	++	Öldü	Öldü	Öldü
	5-SWAP	++++	++	Öldü	Öldü	Öldü
	6-LÖKOSİT	Negatif	++	Negatif	Öldü	Öldü
	6-SWAP	+++	Negatif	Negatif	Öldü	Öldü

## 5. TARTIŞMA

Kanin distemper hastalığı, Paramyxoviridae familyasından Morbillivirus genusuna ait canine distemper virus (CDV)'nin neden olduğu evcil ve yabani karnivorların önemli bir hastalığıdır.<sup>7</sup> Ciddi ve oldukça bulaşıcı olan hastalıkta<sup>177</sup> klinik bulgular konakçının yaşına, immün durumuna, virüs suşunun virülansına ve çevre koşullarına göre değişmekle birlikte<sup>61</sup> en yaygın olarak görülen klinik bulgular ateş, iştahsızlık, burun akıntısı, konjunktivitis, ishal ve hiperkeratozistir.<sup>8</sup> Hastalıkta semptomatik ve destekleyici tedavi uygulamaları yapılmakta olup<sup>61</sup> spesifik antiviral bir tedavi ise şu an için mevcut değildir.<sup>34</sup> Ancak son zamanlarda ribavirin,<sup>26</sup> EICAR,<sup>226</sup> interferon alfa,<sup>31</sup> proanthocyanidin<sup>34</sup> ve kafeik asit<sup>213</sup> gibi ajanların CDV'ye karşı in-vitro olarak antiviral etkinlikleri çalışılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Ribavirin çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı belirgin in vitro antiviral aktiviteye sahip geniş spektrumlu bir triazol nükleosiddir.<sup>183</sup> İlacın yan etkileri kedi ve köpeklerde sistemik kullanımını sınırlamaktadır.<sup>227</sup> Proanthocyanidinler yoğunlaştırılmış tanenler olarak da bilinen flavonoid grubuna dahil fenolik polimerlerdir. Antiviral, antioksidan, antibakteriyel ve immunomodülatör etkilere sahiptirler.<sup>34</sup> Herhangi bir yan etkileri bildirilmemiştir.<sup>228</sup> Bu çalışmada CDV ile doğal olarak enfekte olmuş, hızlı test kiti ve PZR işlemi ile CDV Ag pozitifliği doğrulanmış kanin distemperli köpeklerde klasik sağaltıma ilave olarak verilen ribavirin, proanthocyanidin ve ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonunun klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile viral saçılım üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Yaş ve aşılama durumu hastalığın gelişimi için olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.<sup>104</sup> Maternal antikörlerin 6-12 haftalık yaşta azalması/tükenmesi nedeniyle bu yaş aralığındaki yavru köpekler CDV'ye duyarlı hale gelirler.<sup>229</sup> Ayrıca kısa süre önce enfekte olmuş (subklinik veya hastalıklı) köpekler arasındaki temas virüsün ortamda

sürekli kalmasına neden olur ve yavru köpeklerin enfeksiyona yakalanma riskini artırır.<sup>109</sup> CDV enfeksiyonu prevalansı 3-6 aylık yaştaki köpeklerde daha fazladır.<sup>48</sup> Bununla birlikte, duyarlı popülasyonlarda her yaştaki köpek etkilenebilmektedir.<sup>230</sup> Hastalıkla ilgili ırk predispozisyonu bildirilmemiştir.<sup>48</sup> Bu tez çalışmasının hayvan materyalini CDV'ye karşı aşısız, ortalama yaşları 3.5 aylık ve çoğunlukla barınaktan sahiplenme öyküsü olan, melez, kangal melezi, Kangal, Border Colie, Jack Russel Terrier ve Rus Finosu ırkı köpekler oluşturmuştur. Aktaş ve ark.<sup>231</sup> ile Ertürk<sup>232</sup> Erzurum bölgesinde yaptıkları çalışmada parvoviral enteritis teşhisi konulan köpeklerin çoğunluğunu Kangal ırkı ve melezi köpeklerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da distemperli köpeklerin çoğunluğunun kangal ve melezi ırkı köpeklerden oluşması yukarıda bahsedilen çalışmalarda bildirildiği gibi Erzurum bölgesinde kangal ve kangal melezi ırkı köpeklerin nispeten fazla olması, distemper ve parvoviral enteritis gibi viral hastalıkların da tüm dünyadaki köpeklerde yaygın olarak görülmesiyle açıklanabilir.

Canine distemper virus'un etkilediği bölgelere bağlı olarak değişmekle birlikte hastalığın deri, sindirim, solunum, sinir ve göz olmak üzere çeşitli formları vardır. Etkilenen köpeklerin immun durumuna ve yaşına bağlı olarak hastalığın birden fazla formu ortaya çıkabileceği gibi bütün formlar bir arada da görülebilmektedir.<sup>233</sup> Klinik bulgular arasında ishal (kanlı da olabilir), kusma, dehidrasyon, kaşeksi, öksürük, gözyaşı ve burun akıntısı, gözde çapaklanma, solunum güçlüğü ve deride hiperkeratozis görülmektedir.<sup>109</sup> Sinirsel formun belirtisi olarak ise kaslarda tikler (bacak ve yüz kaslarında), inkoordinasyon, körlük ve felç gibi belirtiler görülebilir.<sup>234</sup> Gemma ve ark.<sup>235</sup> kanin distemper teşhisi konulan 34 köpekte klinik bulgu olarak ishal, hematokezi ve sinirsel bulgular tespit etmişlerdir. Salem<sup>144</sup> ishal şikayetine sahip 11 köpekte kanin distemper hastalığını tespit etmiş ve bu köpeklerde klinik bulgu olarak en çok ateş, ishal, öksürük, burun akıntısı, kusma ve dehidrasyon saptamıştır. Bu çalışmada da bildirimlerle

uyumlu olarak 24 distemperli köpekte görülen klinik bulgular en çok burun akıntısı ve daha sonra ise sırasıyla gözyaşı akıntısı ve gözde çapaklanma, yüksek ateş, öksürük, ishal, dehidrasyon, deri problemleri, ölüm, genel durumun kötü olması, kusma, iştahsızlık ve diş problemleri olmuştur.

Sunulan çalışmada distemper'li köpeklerde gruplara göre tedavi öncesinde saptanan klinik skor değerleri çoktan aza doğru A+R+P (63), A+R (51), A+P (45) ve A (41) olarak şekillenmiştir. Klinik iyileşme skoru en iyi olarak sırasıyla A+P (182), A+R (188), A (244) ve A+R+P (349) grubu olarak bulunmuştur. 10 günlük tedavi süresince A+R+P grubu hariç diğer gruplarda klinik skor değerlerinde günlere göre azalmalar ve artmalar şekillenmiştir. Ertürk<sup>232</sup> parvoviral enteritisli köpeklerin tedavisinde klasik sağaltım ile klasik sağaltıma ilave olarak interferon, oseltamivir ve famsiklovir kullanmış ve en iyi klinik skor derecelerini antiviral uyguladığı gruplarda tespit etmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da en iyi klinik skor dereceleri antiviral etkili ilaçların kullanıldığı gruplardan özellikle de A+P grubundan elde edilmiştir. Bu durumun oluşmasında tedavide kullanılan proanthocyanidinin antibiyotik, antiviral, antioksidan ve immunmodulator gibi çoklu özelliklere<sup>34, 201</sup> sahip olmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ribavirinin immunmodulator etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>236</sup> Lindgren ve ark.<sup>237</sup> respiratory syncytial virus'un neden olduğu şiddetli bronşiyolitisi hastalığı olan bebeklerde ribavirin kullanımının klinik seyri iyileştirdiğini bildirmişlerdir. En iyi ikinci klinik skor A+R grubunda tespit edilmiş olup bu durumun oluşmasında bildirimlerle uyumlu olarak ribavirinin klinik seyri iyileştirmesi<sup>237</sup>, immunmodulator etkiye<sup>236</sup> sahip olması ve CDV'ye karşı etkili antiviral bir ilaç olması<sup>26</sup> gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünüldü. A+R+P grubunun klinik skorunda ise sürekli bir artış gözlenmiş ve köpeklerin genel durumlarında hızlı bir bozulma tespit edilmiştir. A+R+P grubunda klinik skorun en yüksek çıkmasında hastalığın doğal seyriden ziyade tedavide

kullanılan ilaç kombinasyonunun etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Klinik skor değeri göz önüne alındığında hastalığın tedavisinde klasik tedaviyle birlikte proanthocyanidin veya ribavirin kullanılmasının klinik bulgular üzerine olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. A+R+P grubundan sonra en kötü klinik skor A grubunda tespit edilmiş olup bu durum kanin distemperin tedavisinde klasik sağıaltımın tek başına yeterli olmayacağını düşündürmüştür. Weiss ve ark.<sup>238</sup> 11, 22 ve 44 mg/kg dozlarda ribavirin verdikleri kedilerde ilerleyici bir iştahsızlık ve kilo kaybı şekillendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da bildirimle uyumlu olarak 30 mg/kg dozda ribavirinin uygulandığı grup olan A+R grubu diğer gruplara kıyasla en fazla canlı ağırlık kaybının yaşandığı birinci grup olmuştur. İkinci olarak en fazla canlı ağırlık kaybının yaşandığı grup ise klasik tedavi+proanthocyanidin'e ilave olarak ribavirinin uygulandığı A+R+P grubu olmuştur.

Akut distemper'li köpeklerde en yaygın görülen hematolojik bulgular hafif anemi ve lenfopeni'dir. Nötropeni, monositopeni ve trombositopeni de görülmekte ve bazen şiddetli seyretmektedir. Kronik olgularda ise lenfosit değerleri normal düzeylerde de çıkabilmektedir.<sup>7</sup> Kanin distemperde sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak sola kayan nötrofili oluşmaktadır.<sup>234</sup> Erken vakalarda lenfopeni oluşurken geç vakalarda lenfositoziste şekillenebilmektedir.<sup>136</sup> Deneysel olarak enfekte edilen neonatal köpeklerde rejeneratif anemi ve trombositopeni oluştuğu, yaşça daha büyük köpeklerde ve doğal olarak enfekte olmuş köpeklerde ise böyle bir durumun sürekli gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>109</sup> Axthelm ve ark.<sup>239</sup> CDV ile deneysel enfekte köpeklerde lenfopeni, nötropeni, monositopeni ve trombositopeni şekillendiğini bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada distemperli köpeklerin hematolojik bulgularında ortalama lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde normal referans değerlere göre azalmaların olduğu bildirilmiştir.<sup>144</sup> Ezeibe ve ark.<sup>136</sup> CDV ile deneysel olarak enfekte 5 köpekte ortalama eritrosit ve hematokrit değerlerin Kontrol grubuna göre önemli

derecede azaldığını, başlangıçta lenfopeni ile ilişkili olarak lökopeni oluştuğunu sonraları ise lenfositosis'e bağlı olarak lökositosis'in görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise grupların tedavi öncesi ortalama değerleri incelendiğinde grupların hepsinde lenfosit değerlerinin Kontrol grubundan sayısal olarak düşük olduğu, eozinofil ve bazofil değerlerinin ise grupların genelinde Kontrol grubundan sayısal olarak düşük olduğu bulundu. Lökosit değerlerinin A grubu hariç diğer gruplarda, monosit ve nötrofil değerlerinin ise tüm gruplarda Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu tespit edildi. Sadece A grubunun eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri Kontrol grubuna göre sayısal olarak düşük bulundu. Tüm grupların tedavi öncesi trombosit değerlerinin Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu tespit edildi. Böylelikle bu çalışmada bildirimlerle uyumlu olarak lenfosit sayısında azalma, lökosit sayısında azalma/artma, nötrofil sayısında artma, bildirimlerde rastlanmamasına rağmen eozinofil ve bazofil sayılarında azalma, bildirimlerin aksine monosit ve trombosit sayılarında artma şekillendiği tespit edildi. Bazofiller nadiren kan dolaşımında buldukları için bazopeninin görülmesi anormal kabul edilmemektedir.<sup>240</sup> Eozinopeni genellikle stres veya steroid etkinin (aktif yangı veya enfeksiyon) varlığında oluşur. Nötrofiliye neden olan durumlarda monositozis oluşabilir.<sup>241</sup> Bu nedenlerle çalışmadaki distemper'li köpeklerde monositozis'in görülmesi köpeklerde aynı zamanda nötrofilinin de olmasıyla açıklanabilirken, eozinopeni'nin görülmesi köpeklerin CDV ile enfekte olmaları, yaşadıkları çevreden alınıp hospitalize edilmeleri ve sahiplerinden ayrılmaları gibi stres faktörlerin etkisiyle açıklanabilir. A grubundaki distemper'li köpeklerde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerdeki düşüklük CDV'nin kemik iliğine yerleşerek eritroid hipoplaziye neden olmasıyla<sup>144</sup> ve CDV enfeksiyonunda açığa çıkan yangısal mediyatörlerin eritropoezisi inhibe etmesi ve eritrosit ömrünü kısaltmasıyla<sup>139</sup> açıklanabilir. Trombosit sayısı vücutta yangı mediyatörlerinin artması durumunda,

hemoraji sırasında ve hemorajiyi takiben, ekzersiz ve epinefrin sekresyonu gibi durumlarda artmaktadır.<sup>242</sup> Axthelm ve ark.<sup>239</sup> CDV ile deneysel enfekte ettikleri köpeklerde virüs inokulasyonu sonrası 5. günde trombositopeninin oluştuğunu ve 10. günde ise trombositopeninin daha da şiddetlendiğini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada grupların tedavi öncesi ortalama trombosit değerlerinin yüksek çıkmasında yukarıda bahsedilen nedenlerin etkisi olabileceği gibi köpeklerin genel olarak tedavi öncesi genel durumlarının iyi olması ve hastalığın henüz ilerlememiş olması gibi faktörlerinde etkili olabileceği düşünüldü.

Yapılan bu çalışmada 10 mg/kg dozda proanthocyanidin uygulanan A+P grubunda tedavinin ilerleyen günlerinde total lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit değerlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan artışlar yaşanmıştır. Tedavinin 10. günü lökosit, nötrofil ve monosit değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek bulunurken lenfosit, eozinofil ve bazofil değerleri sayısal olarak düşük bulunmuştur. Benzer bulgular sadece antibiyotik uygulanan A grubunda da elde edilmiş olup bu veriler ışığında proanthocyanidin'in lökosit değerlerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır. Proanthocyanidinlerin herhangi bir yan etkileri bildirilmemiştir.<sup>228</sup> Huang ve ark.<sup>243</sup> yaptıkları çalışmada proanthocyanidinlerin antioksidan özellikleri sayesinde lökosit hücreleri üzerinde koruyucu etkilere sahip olduklarını göstermişlerdir. A ve A+P grubundaki total lökosit sayısının yüksekliği her ne kadar Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek çıkmasa da sayısal olarak yüksek bulunması sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak nötrofil ve monosit sayısındaki artış kaynaklı olabileceği, ayrıca A+P grubunda total lökosit değerinde sayısal olarak görülen yükselmeye ise tedavide kullanılan proanthocyanidin'in immunmodulator ve antioksidan etkilerinin de<sup>244</sup> katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Ribavirin kedilerde toksik bir ilaç olup lökopeniye neden olmaktadır.<sup>238</sup> İnsanlarda kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde pegile interferon ve ribavirin kullanımına bağlı kemik iliğinin baskılanması sonucu lökopeni olduğu bildirilmektedir.<sup>245</sup> Mangia ve ark.<sup>221</sup> ise 30 mg/kg dozda ribavirin verdikleri kanin distemperli köpeklerde lökosit sayılarının değişmediğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise klasik tedaviye ilave olarak 30 mg/kg dozda ribavirin kullanılan A+R grubunda tedavinin ilerleyen günlerinde bildirimlerle uyumlu olarak total lökosit, nötrofil ve monosit değerlerinde giderek bir azalma saptanmıştır. Tedavi günleri arasındaki bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (total lökosit ve nötrofil:  $P < 0.05$ , monosit:  $P < 0.01$ ). Ayrıca 3., 7. ve 10. günlerdeki total lökosit, nötrofil ve monosit değerleri A ve Kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur. 0., 3., 7. ve 10. günlerdeki lenfosit değerlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan artış ve azalışlar yaşanmış olup tedavi günlerindeki lenfosit değerlerinin hepsi Kontrol grubundan düşük çıkmıştır. Tedavinin 10. günündeki total lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit değerlerinin tüm gruplar arasındaki en düşük değerler olduğu dikkati çekmiştir. Bu veriler ışığında A+R grubunda tedavi sonunda ribavirin kullanımına bağlı lökopeni olduğu bildirimleriyle<sup>238</sup> uyumlu olarak lökopeni, lenfopeni, nötropeni ve monositopeni şekillendiği tespit edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak hastalığın etkisi de olmakla birlikte 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımının lökopeni, lenfopeni, nötropeni ve monositopeni'ye neden olduğu söylenebilir.

Klasik tedaviye ilave olarak 30 mg/kg dozda ribavirin ve 10 mg/kg dozda proanthocyanidin kullanılan A+R+P grubunda tedavinin ilerleyen günlerinde total lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit, eozinofil ve bazofil değerlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan sayısal azalmalar şekillenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslamada tedavi günlerinin hepsinde lenfosit değeri hariç diğer tüm değerler sayısal olarak yüksek

çıkarken lenfosit değeri sayısal olarak hep düşük bulunmuştur. Hatta 7. gündeki lenfosit değerinin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Buna göre A+R+P grubundaki köpeklerde sadece lenfopeni saptanmıştır. Tedavi sonu lenfosit değerleri incelendiğinde en düşük değerlerin ribavirin kullanılan A+R ve A+R+P gruplarında olduğu görülmektedir. Bu bilgi ışığında A+R+P grubunda lenfopeni tespit edilmesinin nedeni hastalığın etkisiyle birlikte ribavirin'in yan etkisine de bağlı olarak oluşabileceği şeklinde düşünülmüştür. Ayrıca tedavi sonu lökosit ve nötrofil değerlerinin ribavirin kullanılan A+R grubunda düşük çıkıp proanthocyanidin'in kullanılan A+R+P ve A+P gruplarında yüksek çıkması; lökopeni ve nötropeni durumunun ribavirin'in yan etkisine bağlı olarak oluştuğunu düşündürmektedir. Bu durumun A+R+P grubunda gözlenmemesi tedavide kullanılan proanthocyanidin'in immunmodülatör etkisiyle<sup>34</sup> ribavirinin bu olumsuz yan etkilerinin düzeltilebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Ribavirin eritrositler için doğrudan toksik bir ilaç olup genellikle doza bağlı hemolize neden olmaktadır.<sup>246</sup> Canonico ve ark.<sup>247</sup> ribavirin'e kronik maruziyet sonucu hemolitik anemi ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkilerin şekillendiğini bildirmişlerdir. Ribavirin eritrositler de dahil olmak üzere hücre zarları boyunca hızla taşınır. Eritrositler çekirdeksiz oldukları için nükleozidleri metabolitlerine fosforile etme kapasitesine sahiptirler, ancak fosforile metabolitleri hücrelerden dışarı taşınabilen ribavirine dönüştürmek için fosfataz aktivitesinden yoksundurlar. Eritrositlerdeki bu durum fazla miktarda fosforile ribavirinin hücre içinde birikmesine neden olur.<sup>248</sup> Ribavirin trifosfat da yapısal olarak adenosin trifosfat'a benzer ve onunla yarışarak hücrenin enerji kullanımını engelleyebilir. Bu durum da eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltır ve hemolitik anemiye neden olur.<sup>249</sup> Ribavirin kedilerde toksik bir ilaç olup hemolize ve nonrejeneratif anemiye neden olmaktadır.<sup>238</sup> Kanin distemperli köpeklerde 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımı sonucu hemolitik anemi oluştuğu bildirilmiştir<sup>221</sup>.

Proanthocyanidinlerin herhangi bir yan etkileri bildirilmemiştir.<sup>228</sup> Yapılan bu çalışmada tedavi gruplarının her biri kendi içinde değerlendirildiğinde grupların hepsinde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerde istatistiksel olarak önemli olmayan sayısal azalmalar belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tedavinin ilerleyen günlerinde A+R grubunun sayısal olarak A, A+P ve Kontrol grubuna göre daha yüksek eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerine sahip olduğu görüldü. Ayrıca A+R grubunun 3. gündeki hemoglobin ve hematokrit değerleri A grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $P<0.01$ ). Tedavi sonu eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri A+P grubunda A grubuna göre biraz yüksek olsa da her iki grubun sayısal olarak birbirine yakın sonuçlara sahip olduğu görüldü. A+R grubunun eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise bu her iki gruptan sayısal olarak yüksek çıktığı tespit edildi. Hematolojik toksik etkilerin derecesi ribavirin'i izole etmek için eritrositlerin afinitesindeki değişiklikler nedeniyle türler arasında değişkenlik göstermektedir.<sup>238, 247</sup> Fareler ve ratlar gibi bazı türler, eritrositlerinde insanlardan veya insan olmayan primatlardan daha az ribavirin biriktirirler. Bu nedenle bu türlerde hemolitik etkiler daha az görülür.<sup>238</sup> Bu bilgiler ışığında köpeklerde 10 gün boyunca 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımının kan eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerler üzerinde ciddi bir azalmaya neden olmadığı düşünüldü. A+P grubunun eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tedavinin tüm günlerinde sayısal olarak A grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Buna göre 10 gün boyunca, 10 mg/kg dozda proanthocyanidin kullanımının eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerler üzerine herhangi olumsuz bir yan etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. A, A+R ve A+P gruplarının tedavinin ilerleyen günlerinde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde sayısal azalmalar olması, tedavi sonu eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük çıkması kanin distemper hastalığında anemi şekillendiği bildiriyle<sup>109</sup> uyumlu bulunmuştur. A+R ve A+P

gruplarının eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ise A grubuna göre yüksek çıkmış olması tedavide kullanılan ribavirin ve proanthocyanidin etken maddelerinin bahsedilen değerler üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. A+R+P grubunun tedavinin ilerleyen günlerinde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde sayısal olarak bir azalmanın olduğu görüldü. Ancak tüm günlerindeki eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin diğer tüm gruplardan sayısal olarak yüksek olduğu saptandı. Bunda A+R+P grubunun tedavi öncesi eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tüm diğer gruplardan yüksek olmasının etkili olabileceği düşünüldü. A+R+P grubunda 0. gün eritrosit ve hemoglobin değeri istatistiksel olarak tüm gruplara kıyasla, 3. gün eritrosit ve hemoglobin değeri ise A, A+P ve Kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.01$ ). 7. gün hemoglobin değeri A ve A+P grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Hematokrit değeri ise 0.gün A ve Kontrol grubuna göre, 3 gün A grubuna göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). A+R+P grubunun eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tüm tedavi gruplarından ve Kontrol grubundan yüksek çıkması 10 gün boyunca uygulanan klasik tedavi+ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonunun kanin distemper'de görülen aneminin şiddetini azaltabileceğini gösterdi. Elia ve ark.<sup>26</sup> yaptıkları çalışmada ribavirinin in-vitro olarak CDV replikasyonunu engellemede oldukça etkili olduğu bildirmişlerdir. Fabiana ve ark.<sup>32</sup> ve Lanave ve ark.<sup>250</sup> da aynı şekilde ribavirinin CDV replikasyonu engellemede güçlü bir antiviral olduğunu bildirmişlerdir. Ribavirin'in CDV'ye etkili olduğu bu bildirimler dikkate alındığında A+R+P grubunda bahsedilen değerlerin tedavi süresince diğer gruplardan yüksek çıkmasında ribavirin kullanımının CDV'ye etkili olarak hastalığa bağlı olarak oluşan anemi şiddetini azalttığı düşünüldü. Ribavirin kullanılan A+R grubunun eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin de A grubuna göre yüksek olması bu düşüncemizi güçlendirdi. Ayrıca A+R+P grubunun tedavi öncesi eritrosit,

hemoglobin ve hematokrit değerlerinin diğer gruplara göre yüksek olmasının da etkili olabileceği düşünüldü. Sivonova ve ark.<sup>251</sup> yaptıkları çalışmada oligomerik proanthocyanidin içeren pycnogenol'un eritrositlerin membran akışkanlığını önemli düzeyde artırdıklarını ve hidrojen peroksit ile indüklenen oksidatif hemolize karşı koruyucu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu ise pycnogenol'un serbest radikalleri azaltarak ya da metal iyonlarını bağlayarak ya da her ikisini birden yaparak lipid peroksidasyonunu ve oksidatif hemolizi azalttığı şeklinde açıklamışlardır. A+R+P grubunda eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yüksek olmasında proanthocyanidinlerin yukarıda belirtilen antioksidan özelliklerinin de etkili olabileceği düşünüldü.

Grupların trombosit değerleri incelendiğinde A grubunda tedavi ilerledikçe sayısal bir artış tespit edilmiş ve tedavi sonundaki trombosit değeri A+R, A+P ve Kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Tedavi sonunda A ve A+P gruplarının trombosit değerleri Kontrol grubuna göre yüksek olurken A+R ve A+R+P gruplarının düşük olduğu tespit edilmiştir. A grubunda tedavi günlerinde sayısal bir artış gözlenirken A+R ve A+R+P gruplarında azalma şekillenmiş ve tedavinin 10. gününde A+R grubunun trombosit değeri diğer tedavi gruplarına ve Kontrol grubuna göre en düşük değer olarak bulunmuştur. İnsanlarda kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde pegile interferon ve ribavirin kullanımına bağlı kemik iliğinin baskılanması sonucu trombositopeni olduğu bildirilmektedir.<sup>245</sup> Weiss ve ark.<sup>238</sup> yaptıkları çalışmada 10 gün boyunca 11, 22 ve 44 mg/kg dozda ribavirin kullanımının kemik iliğindeki megakaryositlere ve eritroid prekürsörleri üzerine toksik etkileri sonucu kedilerde şiddetli trombositopeniye neden olduğunu bildirmişlerdir. Bildirimlerle uyumlu olarak A+R ve A+R+P gruplarında tedavi sonu trombosit sayılarının düşük olduğu tespit edildi ve bu durumun hastalığın etkisiyle birlikte gruplarda ortak olarak kullanılan ribavirin'in

de etkisine bağılı oluşabileceğı düşünöldü. CDV ile deneysel enfekte edilen köpeklerde trombositopeni şekillendiğı bildirilmiştir.<sup>239</sup> A grubunun tedavi sonu trombosit sayılarının Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan yüksekliğinde (P<0.05) ribavirin kullanılmamasının etkisi olabileceğı düşünölmekle birlikte kesin olarak bir kaniya varılamamıştır.

Distemperli köpeklerde serum biyokimyasal parametrelerde görölen anormallikler spesifik değıldir. Bazı köpeklerde barsak bakterilerinin translokasyonu sonucu ortaya çıkan hipoksi veya sekonder enfeksiyonlara bağılı olarak karaciğer enzim aktivitelerinde hafif artışlar görölr. Hastalıkta hipoalbuminemi, hiperglobulinemi ve hipokalsemi şekillendiğı bildirilmiştir.<sup>64</sup> Salem<sup>144</sup> distemperli köpeklerin serum biyokimyasal analizleri sonucu BUN ve TRIG düzeylerinde artma, sodyum (Na) düzeyinde ise azalma olduğunu bildirmiştir. Ayrıca çalışma incelendiğinde ALT, AST, ALP aktivitelerinin ve CREA, CHOL, ALB, TP ve GLOB düzeylerinin normal referans değerler arasında olduğı görölmektedir. Richards ve ark.<sup>252</sup> distemperli bir köpekte ALT düzeyinde hafif bir artış olduğunu bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada ise grupların tedavi öncesi değerleri incelendiğinde Richards ve ark.<sup>252</sup> bildirimini ile benzer ancak Salem'in<sup>144</sup> bildirimini aksine ALT aktivitesinin A grubunda Kontrol grubuna göre yüksek olduğı belirlendi (P<0.05). A grubunda ALT aktivitesinin yüksek çıkması kanin distemper hastalığında sekonder enfeksiyonlara bağılı karaciğer enzim aktivitelerinde hafif artışlar görölebilmesiyle<sup>64</sup> açıklanabilir. Salem'in<sup>144</sup> bildirimini aksine tedavi öncesi CREA düzeyinin A+P grubunda Kontrol grubuna göre yüksek (P<0.01), A+R grubunda sayısal olarak yüksek, A ve A+R+P gruplarında ise Kontrol grubuna yakın değerler olduğı belirlendi. A+R grubunun 0. gün AST, CK ve CK-MB değerlerinin Kontrol grubuna göre yüksek, ALT, GGT, ALP ve BUN değerlerinin Kontrol grubundan düşük olduğı göröldü. A+R grubunda tedavi öncesi ALT, GGT, ALP ve BUN seviyelerinin düşük AST, CK ve

CK-MB seviyelerinin yüksek olması CREA değerindeki yükselmenin böbrek hasarından ziyade daha çok kas hasarı kaynaklı olabileceğini düşündürdü. A+P grubunun ise Kontrol grubuna göre 0. gün AST seviyesi düşük, CK ve CK-MB seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında A+P grubunda yüksek CREA değerinin saptanmasında hem böbrek hem de kas hasarının etkili olabileceği düşünölmüştür. Salem'in<sup>144</sup> bildiri miyle uyumlu olarak TRIG düzeyinin tüm gruplarda Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu göröldü ve ayrıca A grubunun Kontrol grubuna göre yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ). Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında lipoprotein metabolizmasında görölen en tutarlı değişiklik trigliserid düzeyinde oluş an yükselmedir.<sup>253</sup> Lipid metabolizması üzerindeki viral etkileri takiben karaciğerden seruma lipid mobilizasyonundaki artış sonucu trigliserid düzeyi yükselmektedir.<sup>254</sup> Bu nedenle grupların hepsinde Kontrol grubuna göre yüksek TRIG düzeyi görölm esi köpeklerin CDV enfeksiyonuna sahip olmaları ile açıklanabilir. Salem'in<sup>144</sup> bildiri miyle uyumlu olarak ALP aktivitesinin A+R grubu hariç diğer gruplarda genel olarak Kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu görölmüştür. A+R grubunun ALP aktivitesi ise A, A+P ve Kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur ( $P<0.05$ ). ALP aktivitesinin yavru köpeklerde erişkinlerden 2-6 kat daha fazla olduğu bildirilmekte ve kemikte predominant olan ALP izoenzimi köpekler büyüdükçe azalmaktadır.<sup>255</sup> A+R grubunu oluşturan köpeklerin yaş ortalamaları diğer gruplarla kıyaslandığında hafif daha yüksek olduğu görölmüştür. Bu durumun A+R grubunda daha düşük ALP aktivitesi görölmesine neden olabileceği düşünölmektedir. Hipokolesterolemi hepatoselöler hastalıklarda, anoreksi durumlarında, protein kayıplı enteropatilerde ve şiddetli malnutrisyonlarda görölebilir.<sup>256</sup> A+R ve A+P gruplarının tedavi öncesi CHOL değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu göröldü ( $P<0.01$ ). Hipokolesteroleminin yukarıda bahsedilen nedenleri dikkate alındığında bu gruplarda hipokolesteroleminin nedeninin anoreksi kaynaklı olabileceği

düşünüldü. Bu gruplardaki tedavi öncesi glikoz düzeylerindeki düşüklük bu bilgiyi desteklemektedir. Appel<sup>64</sup> kanin distemperli köpeklerde hipokalsemi şekillendiğini bildirmiştir. Weisbrode ve ark.<sup>143</sup> CDV ile deneysel olarak enfekte ettikleri köpeklerde paratiroid bezinde şekillenen hipofonksiyon, dejenarasyon ve viral inklüzyonlar sonucu serum kalsiyum konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada bildirimlerle uyumlu olarak A+R ve A+P gruplarında serum Ca düzeylerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi (P<0.01).

Karaciğer hasarı için oldukça spesifik bir enzim olan ALT köpeklerde karaciğer hasarını belirlemede rutin olarak kullanılan en iyi testtir. AST kaslar, miyokart ve karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunur ve yüksek serum AST seviyesi ile daha yüksek ALT seviyesi şiddetli hepatoselüler hasarın olduğunu gösterir<sup>241</sup> GGT aktivitesi kolestazis ve hepatosellüler hastalık durumlarında artmaktadır.<sup>257</sup> ALP, genç ve büyümekte olan hayvanlarda kemiklerde predominant olup hayvanlar büyüdükçe ve epifiz kapandıkça aktivitesi azalmaktadır. Osteoblastlar ALP'den zengindir. Kemik hastalıkları, kolestazis, akut pankreatitis, septisemi ve endotoksemi gibi durumlar ALP aktivitesinde artışa neden olmaktadır.<sup>241</sup> Yapılan bir çalışmada distemperli köpeklerin serum biyokimyasal analizleri sonucu ALT, AST ve ALP aktivitelerinin normal referans değerler arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>144</sup> Klinik çalışmalarda insanlarda kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ribavirinin ALT aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>258</sup> Mangia ve ark.<sup>221</sup> yaptıkları çalışmada kanin distemperli köpeklerde 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımının ALT, GGT ve ALP aktiviteleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Weiss ve ark.<sup>216</sup> yaptıkları çalışmada 10 gün boyunca 22 ve 44 mg/kg dozda ribavirin verdikleri kedilerde ALT ve ALP aktivitelerinde hafif ve orta şiddette artışların yaşandığını bildirmişlerdir. Martineau ve ark.<sup>222</sup> yaptıkları çalışmada köpeklerde 24 hafta boyunca 4, 20 ve 40 mg/kg dozda proanthocyanidin

kullanımı sonrası ALT ve ALP aktivitelerinin referans değerler arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada tüm tedavi gruplarının AST ve GGT aktivitelerinde istatistiksel olarak önemli değişikliklerin olmadığı görüldü. A grubunun 0., 3. ve 10. gündeki ALT aktivitesi A+R, A+P ve Kontrol gruplarına göre yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Canine distemper virus köpekler tarafından inhalasyon veya sindirim yoluyla alındığında virüs ilk olarak tonsiller ve faringeal lenf nodülleri gibi lenfatik dokulara lokalize olur. Daha sonra vücudun dalak ve karaciğer ile karın, göğüs ve bacaklardaki lenf yumruları gibi diğer lenfatik dokularına yayılır.<sup>259</sup> A ve A+R+P grubundaki köpeklerde ALT yüksekliğinin nedeni virüsün karaciğeri etkilemesine bağlı olarak şekillenmiş olabilir. Ribavirin kullanılan A+R grubu ve proanthocyanidin kullanılan A+P grubunun ALT aktivitelerinde tedavi süresince Kontrol grubu ile benzer sonuçlar alındı. Böylelikle Mangia ve ark.<sup>221</sup> ile uyumlu olarak ribavirin kullanımının ve Martineau ve ark.<sup>222</sup> ile uyumlu olarak proanthocyanidin kullanımının ALT aktivitesinde değişikliğe neden olmadığı görüldü. A+R ve A+P gruplarında Kontrol grubuna göre benzer A grubuna göre ise düşük ALT aktivitelerinin görülmesi tedavide ribavirin ve proanthocyanidin kullanımının hastalığa bağlı olarak oluşabilecek ALT yükselmelerini önleyebileceğini düşündürdü. Tüm grupların ALT aktivitelerinin AST aktivitelerine göre düşük olduğu tespit edildi. Yüksek AST aktivitesi ile daha yüksek ALT aktivitelerinin hepatoselüler hasarda olduğu bildirim<sup>241</sup> dikkate alınca gruplarda tüm günlerdeki ALT aktivitelerinin AST'ye göre daha düşük olması, tedavi sonu GGT ve ALP aktivitelerinde Kontrol grubuna göre düşük olması kullanılan tedavilerin karaciğer hasarına yol açmadığını düşündürdü. ALP karaciğer, kemik, barsaklar, böbrekler ve plasenta olmak üzere 5 dokudan köken alır. Diabetes mellitus, enteritis, pyometritis, malignansi, kırıklar ve artrit gibi kemik hastalıklarında ALP aktivitesi yükselmektedir. Buna ilaveten genç hayvanlarda yüksek ALP aktivitesi normaldir.<sup>241</sup> A grubunda tedavi

süresince ALP aktivitesinde bir artışın olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). Tedavi sonu ALT aktivitesi Kontrol grubuna göre yüksek olsa da ( $P<0.05$ ) AST aktivitesinden düşük olması ve GGT aktivitesinin de Kontrol grubundan düşük çıkması A grubunda yüksek ALP aktivitesinin saptanmasında köpeklerin genç olmasının veya hastalığa bağlı enterit oluşmasının veya CDV enfeksiyonuna bağlı olarak osteoklast, osteoblast ve osteositlerde dejenerasyon ve nekroz şekillenmesinin<sup>124</sup> etkili olabileceği düşünöldü. Martineau ve ark.<sup>222</sup> ile uyumlu olarak A+P grubunda ALP aktivitesinde tedavi süresince hafif artış ve azalışlar yaşansa da önemli bir değışikliğin olmadığı görüldü. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan insanlarda ribavirin kullanımının önemli ölçüde osteoblastların çoğalmasını azaltarak ve hücre ölümünü artırarak osteoblast farklılaşmasını baskılamak suretiyle kemik ALP izoenzim aktivitesinde azalmalara neden olduğu bildirilmiştir.<sup>260, 261</sup> Bildirimle uyumlu olarak ribavirin kullanılan A+R grubunda ALP aktivitesinin diğer gruplara kıyasla düşük olduğu görüldü ( $P<0.05$ ). A+R grubunda ayrıca ALT, AST ve GGT değerlerinin de diğer gruplara kıyasla düşük olduğu saptandı. Bu bağlamda kanin distemperli köpeklerde 30 mg/kg dozda, 10 gün boyunca ribavirin kullanılmasının ALP aktivitesinde azalmalara neden olabileceği sonucuna varıldı. A+R+P grubunda ribavirin kullanılmasına rağmen ALP aktivitesinin A+R grubuna göre yüksek; A, A+P ve Kontrol gruplarına göre ise düşük olduğu görüldü. Ayrıca A+R+P grubunun tüm günlerdeki ALT, AST ve GGT aktivitelerinin A+R grubundan daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre A+R+P grubunda A+R grubuna göre karaciğerin daha çok etkilenmiş olabileceği ve bu durumun ALP düzeyinde artışa neden olabileceği kanısına varıldı. A+R+P grubunda ribavirin kullanılmasına rağmen ALP aktivitesinin A+R grubuna göre yüksek çıkması bu şekilde açıklanabilirken bu duruma ayrıca ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonu arasındaki muhtemel etkileşmenin de katkı sağlayabileceği, bu durumun açıklığa kavuşturulabilmesi için konu ile ilgili kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği

düşünüldü. Ayrıca gruplar incelendiğinde A+R+P grubunun A+R grubundan sonra en düşük ikinci ALP değerlerine sahip grup olduğu görüldü. Bu durum da ribavirinin ALP aktivitesini düşürmede etkisinin olabileceği düşüncemizi güçlendirdi.

Kreatin kinaz köpeklerde çoğunlukla iskelet kasları, miyokard, beyin ve barsakta bulunan bir enzimdir. Kas hastalıkları plazma CK yükselmelerinin başlıca kaynağı olmakla birlikte kalıtsal miyopatiler, hipotroidizm, vitamin E-selenyum eksikliği, dekubitler, kas içi enjeksiyonlar ve ameliyat CK'nın yükselmesine neden olan durumlardır.<sup>262</sup> CK'nın izoenzimi olan CK-MB ağırlıklı olarak kalp kasında bulunur.<sup>263</sup> CK-MB insanlarda ve hayvanlarda miyokardiyal hücre hasarı için hassas bir belirteçtir.<sup>264</sup> Higgins ve ark.<sup>129</sup> CDV ile deneysel olarak enfekte ettikleri köpeklerin bazılarında CK düzeylerinde artışların olduğunu bildirmişlerdir. CDV genç köpeklerde miyokardit'e neden olabilir ancak miyokarddaki histolojik değişiklikler parvovirüs'ün neden olduğu miyokardit ile karşılaştırıldığında hafiftir.<sup>265</sup> Bhat ve ark.<sup>266</sup> yaptıkları çalışmada kanin parvoviral enteritisli köpeklerde hastalığın şiddeti ile birlikte CK-MB seviyelerinde Kontrol grubuna göre önemli derecede artışların olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise grupların hepsinin tüm tedavi günlerindeki CK ve CK-MB aktivitelerinin Kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Zhang ve ark.<sup>267</sup> yaptıkları çalışmada hantavirus renal sendrom hastalığı olan insanlarda ribavirin kullanımının CK-MB aktivitesini azaltabileceğini göstermişlerdir. Bildirimle uyumlu olarak A+R grubunda CK ve CK-MB aktivitelerinin tedavi ilerledikçe sayısal olarak azaldığı dikkat çekti.

Kreatinin (CREA) düzeyi akut miyozitis, şiddetli kas travması ve glomerüler filtrasyonun azalması gibi durumlarda yükselir.<sup>268</sup> Kan üre azotu (BUN) seviyesi ise dehidrasyon, yüksek protein diyeti, ateş, ilaçlar, böbrek yetmezliği gibi durumlarda yükselme gösterir.<sup>257</sup> Salem<sup>144</sup>, 11 distemperli köpeğin serum biyokimyasal analizleri sonucu CREA değerini normal referans değerler arasında olduğunu bildirirken BUN

değerinde yükselme olduğunu bildirmiştir. Yapılan bu çalışmada bildirimle uyumlu olarak A+R+P grubunun 0. gün BUN değerlerinin diğer tüm gruplardan ve Kontrol grubundan sayısal olarak yüksek olduğu görüldü. A+R+P grubunun klinik skor tablosu incelendiğinde 0. günde bir köpek hariç diğer köpeklerin çeşitli derecelerde dehidrasyona sahip olduğu görüldü. BUN değerindeki yükselmenin köpeklerde hastalığa bağlı olarak oluşan dehidrasyon kaynaklı olabileceği düşünüldü. Mangia ve ark.<sup>221</sup> yaptıkları çalışmada kanin distemperli köpeklerde 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımının CREA ve BUN değerleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Weiss ve ark.<sup>216</sup> yaptıkları çalışmada 10 gün boyunca 11, 22 ve 44 mg/kg dozda ribavirin verdikleri kedilerde CREA ve BUN değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Martineau ve ark.<sup>222</sup> yaptıkları çalışmada 24 hafta boyunca 4, 20 ve 40 mg/kg dozda proanthocyanidin verdikleri köpeklerde BUN ve CREA düzeylerinin referans değerler arasında olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada A, A+R, A+P ve A+R+P gruplarının BUN değerlerinde tedavi süresince günler arasında artış ve azalışlar olsa da önemli bir değişikliğin olmadığı görüldü. Bu bağlamda bildirimlerle uyumlu olarak ribavirin ve proanthocyanidin kullanımının BUN değeri üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı söylenebilir. CREA değerlerinde ise A+R ve A+P gruplarında (A+P grubunda daha çok olmak üzere) diğer gruplara kıyasla tedavi süresince önemli yükseklikler tespit edilmiştir. Azotemi prerenal (şok, dehidrasyon veya yetersiz kardiyak atım nedeniyle gelişen yetersiz renal perfüzyon), renal (glomerüler hastalıklar, tubuler obstrüksiyon veya nekroz nedeniyle gelişen renal paraneşimal hastalıklar) veya postrenal nedenler (üretal obstrüksiyon veya uretral ruptur) sonucunda oluşur.<sup>241</sup> Sunulan çalışmada A+R ve A+P grupları incelendiğinde her iki grubun tedavi öncesi CREA düzeylerinin de yüksek olduğu belirlenmiş ve bu duruma hastalığa bağlı şekillenen dehidrasyonun neden olabileceği düşünülmüştür. Jain ve ark.<sup>269</sup> ribavirinin vücuttan böbrekler vasıtasıyla

atıldığını ve renal disfonksiyon varlığında böbreklerde birikme eğilimi gösterdiğini bildirmişlerdir. A+R grubunun AST, CK ve CK-MB değerleri incelendiğinde tedavi ilerledikçe bir azalmanın olduğu görülmüş ve tedavi süresince CREA değerlerinin yüksek çıkmasının böbrek kaynaklı olabileceği ve bu duruma hastalıkta şekillenen dehidrasyon ile birlikte ribavirin de katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür. A+P grubu verileri CREA yönünden incelendiğinde tedavi öncesi değerinin yüksek olması ayrıca günler arası CREA değerleri arasında da istatistiksel olarak bir fark olmaması proanthocyanidin uygulamasının bir etkisinin olmadığını düşündürmüştür. Martineau ve ark.nın<sup>222</sup> çalışmasındaki bulguları da bu hipotezi desteklemektedir. Ayrıca ribavirin ve proanthocyanidin birlikte uygulandığında A+R+P grubunda CREA düzeylerinin Kontrol grubu ile benzer veya bazen düşük çıkması da yukardaki bilgileri destekler niteliktedir.

Serum kolesterol (CHOL) konsantrasyonunun ölçülmesi hiperlipidemi bulunan kedi ve köpeklerde endikedir. Hipokolesterolemi öncelikli olarak protein kayıplı enteropatilerde, hepatopatilerde ve ciddi malnütrisyon durumlarında oluşmaktadır.<sup>256</sup> Mansouri ve ark.<sup>270</sup> yaptıkları çalışmada diabetik ratlara 4 hafta boyunca 200 mg/kg dozda proanthocyanidin uygulamışlar ve proanthocyanidin uygulamasının CHOL düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğünü bildirmişlerdir. El-Adawi ve ark.<sup>271</sup> hiperkolesterolemi oluşturdukları ratlara tek doz oral yoldan proanthocyanidin vermişler ve proanthocyanidin uygulamasının total kolesterol düzeyinde % 32 oranında bir azalmaya neden olarak hiperkolesterolemiyi önlediğini ve böylelikle proanthocyanidinlerin belirgin hipokolesterolemik etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu durum ise proanthocyanidinlerin hepatik kolesterol 7-a-hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırarak kolesterol'ün katabolizma oranında artışa neden olabilecekleri ve kolesterolün vücuttan atılmasının önemli bir yolu olan safra asitlerine

dönüşümü işlemi uyardıkları şeklinde açıklanmıştır.<sup>271, 272</sup> Yapılan bu çalışmada grupların CHOL düzeyleri incelendiğinde bildirimlerle uyumlu olarak proanthocyanidin kullanılan A+P grubunun tüm günlerdeki CHOL düzeyinin A, A+R+P ve Kontrol gruplarına göre düşük olduğu görüldü ( $P<0.01$ ). Bu bilgiler ışığında proanthocyanidin kullanımının köpeklerde CHOL düzeylerini düşürebileceği söylenebilir. Bridges ve ark.<sup>273</sup> yaptıkları çalışmada toplamda 9000 mg ribavirin alımı sonrası ribavirin toksikasyonu şekillenen bir köpekte CHOL düzeylerinin normal referans değerler arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ribavirin kullanılan A+R grubunun CHOL düzeylerinde tedavi ilerledikçe sayısal olarak bir artış şekillense de tüm günlerdeki CHOL düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü ( $P<0.01$ ). Ancak bu durumun oluşmasında ribavirin etkisinden ziyade A+R grubunun tedavi öncesi CHOL düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olmasının etkili olabileceği düşünüldü. A ve A+R+P gruplarında CHOL düzeylerinde dalgalanmalar olsa da Kontrol grubu ile karşılaştırmada istatistiksel bir fark saptanmadı.

Albümin karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir plazma proteindir. Albumin düzeyleri en çok renal glomerüler hastalıklar, protein kaybına neden olan enteropatiler, açlık, beslenme yetersizliği ve karaciğer hastalıklarında azalmaktadır.<sup>241</sup> Kanin distemper hastalığında hipoalbuminemi şekillendiği bildirilmiştir.<sup>64</sup> Bildirimle uyumlu olarak grupların hepsinin tedavi öncesi albümin değerleri Kontrol grubundan sayısal olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca A+R ve A+P gruplarının düşüklüğü istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Yapılan bir çalışmada kanin distemperli köpeklerde 30 mg/kg dozda ribavirin kullanımının albümin değerleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>221</sup> Bildirimin aksine A ve Kontrol gruplarına kıyasla A+R grubunda tedavinin ilerleyen günlerinde albümin değerlerinin sayısal olarak düşük olduğu görülmüştür. A+R grubunun karaciğer enzim

aktivitelerinde önemli bir değişikliğin olmadığı, glikoz seviyesinin tedavi süresince Kontrol grubundan düşük olduğu ve CREA düzeyinin ise tedavi süresince Kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür. A+R grubunda albümin değerlerinin düşük bulunmasında hastalığın, açlığın ve ribavirin kaynaklı böbreklerin etkilenmesi sonucu böbrekler yoluyla protein kaybının etkili olabileceği düşünülmüştür. Martineau ve ark.<sup>222</sup> yaptıkları çalışmada 24 hafta boyunca 4, 20 ve 40 mg/kg dozda proanthocyanidin verdikleri sağlıklı köpeklerde albümin düzeylerinin referans değerler arasında olduğunu bildirmişlerdir. Proanthocyanidinlerin kanin distemperli köpeklerde kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan bu çalışmada ise tedavinin tüm günlerindeki albümin değerleri grupların hepsinde Kontrol grubuna göre düşük bulunsa da tedavinin 3., 7. ve 10. günlerinde en düşük değerler A+P grubunda saptanmıştır. A+P grubunun karaciğer enzim aktivitelerinde önemli bir değişiklik olmazken kan glikoz seviyelerinin Kontrol grubundan düşük olduğu görülmüş ve köpeklerde açlık olabileceği anlaşılmıştır (P<0.05). A+P grubunda albümin değerlerinin düşük çıkmasında hastalığın etkisi, köpeklerin aç olmaları ve böbreklerden kayıp olabileceği gibi nedenlerin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Köpeklerde akut pankreatitis, pankreatik kanal tıkanıkları ve bazı pankreatik neoplaziler ve apse oluşumları amilaz (AMY) aktivitesinin artışına neden olur. Ayrıca akut enteritisler, perforate duodenal ülserler, intestinal torsiyon ve enfarktüsler AMY aktivitesinde hafif artışlara neden olur.<sup>241</sup> Kanin distemper'de inklüzyon cisimciklerinin pankreatik kanal epitelyumunda ve pankreasın ekzokrin dokusunda sık görülmesi de bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>274</sup> Woo ve ark.<sup>275</sup> 15 adet çöl tilkisinde CDV tespit etmişler ve hayvanların pankreas dokularında birçok intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimciklerine rastlamışlardır. Bu çalışmada A grubunun tedavinin 10. günü AMY aktivitesinin A+R, A+P ve Kontrol gruplarına göre yüksek olduğu görüldü. Ayrıca A

grubundaki köpeklerin genelinde hafif bir ishalin olduğu da saptandı. A grubunun AMY aktivitesindeki artışın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte yukardaki bildirimlerden yola çıkarak CDV'nin pankreas dokusunu etkilemesinin veya köpeklerde enterit saptanmasının ya da her ikisinin de etkisinin olabileceği düşünüldü. Motor ve ark.<sup>276</sup> yaptıkları çalışmada ratlara 30 gün boyunca 30 mg/kg dozunda ribavirini oral yoldan vermişler ve yaptıkları histopatolojik incelemeler sonucu ribavirinin pankreas hasarına ve hepatotoksisiteye neden olmadığını bildirmişlerdir. Akyuz ve ark.<sup>277</sup> yaptıkları çalışmada ratlarda serulein ile oluşturulan akut pankreatitisin tedavisinde proanthocyanidinlerin pankreatik hasarı iyileştirdiğini, yükselen AMY düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğünü ve akut pankreatitilerin tedavisinde proanthocyanidinlerin fayda sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sunulan bu çalışmada A+R ve A+P gruplarında AMY değerlerinin tedavinin 10. günü kontrol değerlerine yaklaştığı görüldü. Bu veriler ışığında ribavirin ve proanthocyanidin kullanımının bu parametre için olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı. Hem ribavirin hem de proanthocyanidin için yapılmış yukardaki çalışmalar ile de bu sonucu destekler nitelikte veriler elde edilmiştir. Ancak ribavirin+proanthocyanidin kullanıldığı A+R+P grubunda AMY düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik tedavinin 3. gününde A, A+R ve Kontrol gruplarına göre, tedavinin 7. günü A, A+P ve Kontrol gruplarına göre olmuştur (P<0.05). Amilaz'ın diğer bir kaynağı ince barsaklar olup akut enteritislerde AMY aktivitesinde hafif artışların olduğu bildirilmektedir.<sup>241</sup> Gruplar incelendiğinde tedavi süresince en çok ishal görülen ve ishal skor derecelerinin de yüksek seyrettiği grup A+R+P grubu olmuştur. A+R+P grubunda AMY aktivitesinin yüksek çıkması ribavirin+proanthocyanidin ikili kombinasyonu arasında oluşabilecek muhtemel ilaç etkileşimlerine, CDV'nin pankreas dokusu üzerindeki etkisine ve köpeklerde şiddetli enteritisin saptanmasına bağlanabilir.

Kanin distemper hastalığında serum Ca, Mg ve P düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Şöyle ki Higgins ve ark.<sup>129</sup> CDV ile deneysel enfekte köpeklerde kan Ca, Mg ve P düzeylerinin normal referans değerler arasında olduğunu bildirirken yapılan başka bir çalışmada ise distemperli köpeklerde hipokalsemi şekillendiği belirtilmiştir.<sup>64</sup> Weisbrode ve ark.<sup>143</sup> CDV ile deneysel enfekte köpeklerde serum kalsiyum konsantrasyonlarının önemli ölçüde azalmasının nedenini paratiroid bezinde şekillenen inaktivite, dejenerasyon ve viral inklüzyonlar sonucu olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada gruptaki köpeklerin genelinde tedavi öncesi Ca değerlerinin Kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Weiss ve ark.<sup>216</sup> yaptıkları çalışmada oral yoldan ribavirin alan kedilerde kan Ca düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedaviyle birlikte A grubu hariç diğer gruplarda kan Ca düzeylerinin düştüğü görüldü. En çok azalma ise Weiss ve ark.<sup>216</sup> bildirmesi ile uyumlu olarak ribavirin kullanılan A+R grubunda gözlenmiştir. Bunun nedeni ise hem hastalık kaynaklı hem de ribavirin uygulamasına bağlı olarak oluşabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sağlıklı köpeklerde uzun süreli proanthocyanidin kullanımı sonrası kan Ca düzeylerinin referans değerler arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>222</sup> Bildirimin aksine A+P grubu Ca düzeylerinin en çok azaldığı ikinci grup olmuştur. Bu düşüklüğün ise proanthocyanidin kaynaklı değil hastalık kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Higgins ve ark.<sup>129</sup> yaptığı çalışmanın aksine bu çalışmada tedavi ilerledikçe grupların hepsinde Mg değerlerinin düştüğü görüldü. Tedavinin 7. gününde A+R, A+P ve A+R+P gruplarında, 10. günde ise A ve A+P gruplarında bu düşüklük Kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ). Bu bağlamda kanin distemper hastalığında Mg düzeylerinde azalmaların olabileceği düşünüldü. Tüm grupların P değerlerinde bir azalma yaşanmış ancak en çok azalma A+R+P ve A gruplarında gözlenmiştir. A+R+P grubunun 7. gündeki P değeri tedavi grupları arasında sayısal olarak

en düşük değer olmuş ve bu düşüklük A+P ve Kontrol grubuna önemli bulunmuştur (P<0.05).

Canine distemper virüs organizmanın epitelyal ve mezenkimal hücrelerine yerleşerek sistemik hastalığa, enfeksiyon sırasında lenfoid dokularda şekillenen yoğun viral replikasyon ise lenfopeniye neden olur. Enfeksiyonun sonraki gelişimi enfekte olmuş köpeklerin immun yanıtına bağlıdır.<sup>250</sup> Virüsün tüm vücut sekresyonları ile saçılması subklinik enfeksiyonlu köpeklerde bile virüsün epitel kolonizasyonu sırasında başlar.<sup>109</sup> Enfeksiyon oluştuktan 2 hafta sonra yeterli hücresel ve humoral yanıt geliştiren köpeklerde CDV'ye karşı oluşan antikolar ve hücre aracılı sitotoksinite çoğu dokudan virüsü temizler ve köpekler hiçbir hastalık belirtisi göstermezler.<sup>73, 109</sup> Orta derecede gelişen bir immun yanıt virüs'ün epitel dokulara daha fazla yayılmasına neden olurken<sup>234</sup> zayıf bir immun yanıtın geliştiği köpeklerde ise deri, ekzokrin ve endokrin bezler, gastrointestinal (GI), solunum, genital ve üriner yolların epitelleri dahil olmak üzere birçok dokuya viral yayılım şekillenir. Bu köpeklerde klinik bulgular genellikle şiddetli olmakta ve virüs genellikle vücut dokularında ölüme kadar kalmaya devam etmektedir.<sup>109</sup> Kanin distemper hastalığında enfeksiyon şekillendikten sonra 5 güne kadar -klinik bulgular başlamadan önce- tüm eksret ve sekretlerle (gözyaşı ve burun akıntısı, salya, idrar, dışkı gibi<sup>234</sup>) CDV saçılımı başlamaktadır.<sup>7</sup> Viral saçılım genellikle 1-2 hafta boyunca devam etmekte ancak 4 aya kadar da uzayabilmektedir.<sup>7, 8</sup>

Sunulan bu çalışmada kanin distemper hastalığından şüphe edilen köpeklerden önce göz ve burun swabı alındı ve hızlı test kitleriyle CDV antijen varlığı tespit edildi. Test edilen 24 köpeğin swap örneklerinin hepsinde immunokromatografi hızlı test kiti ile pozitiflik saptandı. Ardından göz ve burun swap örnekleri ile lökosit örnekleri RT-PZR işlemine tabi tutuldu. RT-PZR işleminde tedavi öncesi 24 distemperli köpeğin 18'inin hem swap hem de lökosit örneklerinde pozitiflik saptandı. 6 tanesinin (A grubunda 4 ve

5 no'lu köpek, A+P grubu 2 ve 3 no'lu köpek, A+R+P grubu 5 ve 6 no'lu köpek) swap örnekleri pozitif iken lökosit örnekleri negatif bulundu. Bu köpeklerin genel muayenesinde A+P 3 no'lu köpeğin genel durumu biraz kötü iken diğerlerinin genel durumlarının iyi olup canlı ve hareketli oldukları görüldü. Genel olarak seröz burun ve/veya gözyaşı akıntısına sahip oldukları belirlendi. Bu bilgiler ışığında tedavi öncesi bazı lökosit örneklerinde CDV'nin tespit edilmemesinde söz konusu köpeklerin genel olarak asemptomatik olmaları ve kan alınan bazı köpeklerin o an viremi safhasında olmama ihtimali gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünüldü.

Higgins ve ark.<sup>129</sup> CDV ile deneysel enfekte köpeklerde aşılama sonrası 7. günde köpeklerin hepsinde hücreye bağlı ve plazma fazı vireminin devam ettiğini bazı köpeklerin ise aşılama sonrası 28. günde bile hala viremik olduklarını bildirmişlerdir. Sehata ve ark.<sup>278</sup> yaptıkları çalışmada CDV ile oral ve intranasal yoldan deneysel olarak enfekte ettikleri 2 aylık Beagle ırkı 12 köpekte etken verildikten 6-16 gün sonra burun swap örneklerinden real time RT-PZR ile CDV'yi tespit ettiklerini ve 10. günde ortalama viral RNA yükünün burun swap örneklerinde zirve yaptığını bildirmişlerdir. Tam kan örneklerinde ise ortalama viral RNA yükünün etken verildikten 2 gün sonra saptanabildiğini, 6. günde pik yaptığını, 12. günde ise önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada bildirimlerle uyumlu olarak gruplardaki bazı köpeklerde ( A grubunda 2, 3, 4 ve 6 no'lu köpekler, A+R grubunda 4 ve 6 no'lu köpekler, A+P grubunda 2 ve 4 no'lu köpekler, A+R+P grubunda 1 ve 4 no'lu köpekler) tedaviye rağmen PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi sonucu tedavinin 7. ve 10. günlerinde lökosit ve swap örneklerinde tedavi öncesine göre viral yükün arttığı saptanmıştır. Diğer gruplara kıyasla A grubunda daha fazla sayıda köpekte viral yük artışının tespit edilmesi klasik tedavi uygulamasının viral saçılımı azaltmada yetersiz kaldığını düşündürürken diğer gruplarda daha az sayıdaki köpekte viral yük artışının

tespit edilmesi klasik tedaviye ilave olarak kullanılan antivirallerin viral saçılımı azaltmada olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmüştür.

Gruplarda tedavinin 7. ve 10. gününde ve tedavi sonrası yaşayan köpeklerde tedavi bittikten 5 ve 10 gün sonra PZR işlemi gerçekleştirildi ve virüs varlığına bakıldı. A grubunda tedavinin 7. gününde sadece 1 köpeğin (1 no'lu) swap ve lökosit örnekleri negatif bulunmuş ancak köpek tedavinin 9. gün sabahı ölmüştür. Tedavinin 10. gününde negatiflik saptanan 5 no'lu köpek tedavi sonrası 5. günde de negatifliğini devam ettirmiş ancak o da ölmüştür. Grupta sadece 2 köpek (4 ve 6 no'lu) yaşamış fakat viral saçılım hala devam etmiştir. Ancak PZR pozitifliğinin görsel olarak değerlendirilmesi sonucu bu köpeklerde viral saçılımın diğer günlere göre azaldığı dikkat çekmiştir. A grubunda viral saçılım negatif saptanan köpeklerin ölmesi ve yaşayan köpeklerde viral saçılımın hala devam etmesi göz önüne alındığında klasik tedavi uygulamasının viral saçılım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Ribavirin, RNA ve DNA virüslerine karşı (örneğin; hepatitis C, herpesvirüs, adenovirüs, poxvirüs, influenza tip A ve B, respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza virüsü, kızamık, arena virüsü, bunyavirüs ve insan immün yetmezlik virüsü gibi) etkinliğe sahip geniş spektrumlu antiviral bir ilaçtır.<sup>279-283</sup> Ribavirin, pegile interferon ile kombinasyon şeklinde insanların kronik hepatit C enfeksiyonunda standart tedavi olarak kullanılmaktadır.<sup>284</sup> Ribavirinin veteriner hekimliği klinik uygulamalarındaki kullanımı sınırlı olmasına karşın canine distemper virus<sup>26</sup>, canine parainfluenza virus, feline calicivirus<sup>188</sup> ve feline infeksiyöz peritonitis virus<sup>285</sup> üzerine önemli antiviral etkinlik gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Elia ve ark.<sup>26</sup> 0.02-0.05 mM arasındaki ribavirin konsantrasyonlarının CDV replikasyonunu engellemede in-vitro olarak oldukça etkili olduğunu bildirmişlerdir. Carvalho ve ark.<sup>31</sup> ribavirin ile IFN  $\alpha$ 'nın in-vitro olarak CDV'ye karşı yüksek antiviral etkinlik gösterdiklerini belirtmişlerdir. Lindgren ve ark.<sup>237</sup>

respiratory syncytial virus'un neden olduğu şiddetli bronşiyolitis hastalığı olan bebeklerde ribavirin kullanımının viral saçılımı azalttığını bildirmişlerdir. İnsanların Lassa ateşi hastalığında ribavirin kullanımının mortalite oranını ve viremiyi azalttığı bildirilmiştir.<sup>286</sup> A+R grubu diğer gruplarla kıyaslandığında tedavinin 7. gününde swap ve/veya lökosit örneklerinde en fazla negatifliğin (n=4) saptandığı grup (1, 2, 3 ve 5 no'lu köpekler) olmuştur. 1 ve 5 no'lu köpeklerin tedavi süresince ve tedavi bittikten sonraki 5. ve 10. günlerde swap ve lökosit örnekleri negatif saptanmış olup bu köpeklerin yaşadıkları ve sağlıklı oldukları belirli aralıklarla yapılan ziyaretlerle doğrulanmıştır. 2 ve 3 no'lu köpeklerde virüs saçılımı durmasına rağmen ölüm şekillenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde tedavinin 10. günü A+R grubunun swap ve lökosit örneklerinde A grubuna göre daha fazla negatiflik tespit edilmesi, örneklerinde negatiflik saptanan köpeklerin ölmemeleri, tedavi sonrası 5. ve 10. günlerde de negatifliklerini devam ettirmeleri ve tedavinin 7. günü en fazla negatifliğin A+R grubunda tespit edilmesi gibi nedenlerle klasik tedaviye ilave olarak verilen ribavirin'in viral saçılım üzerine olumlu etkisinin olduğu, Lindgren ve ark.nın<sup>237</sup> respiratory syncytial virus'a karşı yaptığı klinik çalışma ile de uyumlu olarak viral saçılımı azalttığı söylenebilir.

Proanthocyanidinlerin DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral etkinliği birçok araştırmacı tarafından çalışılmış olup Iwasawa ve ark.<sup>196</sup> proanthocyanidin feline calicivirus F9 suşuna ve Coxsackievirus A7 suşuna karşı antiviral etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Proanthocyanidinlerin anti-HSV aktivitesi gösterdiği,<sup>205-207</sup> influenza A virus gibi diğer virüs familyasındaki virüslere karşı da antiviral etkileri olduğu belirtilmiştir.<sup>210, 211</sup> Gallina ve ark.<sup>34</sup> in vitro olarak proanthocyanidin viral replikasyonun erken ve geç aşamalarında CDV'ye karşı antiviral etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Proanthocyanidinlerin kanin distemperli köpeklerde kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Klasik tedaviye ilave olarak proanthocyanidin kullanılan

A+P grubunda viral saçılımın devam ettiği tespit edilmiştir. Bu gruptaki 1 no'lu köpekte tedavinin 10. gününde negatiflik saptanmış ve diğer günlerde de bu durum devam etmiştir. 6 no'lu köpekte ise viral saçılım devam etmiş ve tedavi sonrası 10. günde negatiflik saptanmıştır. 1 ve 6 no'lu köpeklerin tedavi bittikten sonra hala yaşadıkları ve sağlıklı oldukları belirli aralıklarla yapılan ziyaretlerle doğrulanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde A+P grubu ile A grubunda sadece 2 köpek yaşamıştır. Ancak A grubundaki köpeklerde viral saçılımın devam etmesi, A+P grubundaki köpeklerde ise negatifliğin saptanması klasik tedaviye proanthocyanidin eklenmesinin viral saçılım üzerine daha etkili olduğunu düşündürmüştür. A+R grubu ile kıyaslamada tedavi sonrası 10. günde her iki grupta da sadece 2'şer köpeğin yaşaması ve PZR işlemi sonucu swap ve lökosit örneklerinde virüs tespit edilmemesi A+R ve A+P gruplarında ortak olarak gözlenmiştir. Ancak A+R grubunda daha erken bir zamanda (tedavinin 7. günü) negatiflik tespit edilmesi ribavirin'in proanthocyanidin'e göre viral saçılımı durdurma konusunda daha üstün olduğunu düşündürmüştür.

A+R+P grubunda uygulanan tedavi prosedürüne rağmen tüm köpeklerin genel durumlarında hızlı bir bozulma olduğu ve tedavinin farklı günlerinde öldükleri tespit edilmiştir. Tedavinin 7. gününde sadece 2 köpekte (2 ve 6 no'lu) negatiflik saptanmış, tedavinin 10. gününde de bu negatiflik devam etmiştir. Tedavinin 10. gününde sadece bu köpeklerin yaşadıkları görülmüş ancak tedavi sonrası 1. günde bu köpeklerde ölmüşlerdir. Bu tedavi kombinasyonu ile 2 köpekte viral saçılımın durması açısından her ne kadar olumlu bir durum yaşansa da gruptaki tüm köpeklerin ölmeleri bu tedavi kombinasyonunun daha ilerde yapılacak çalışmalarla irdelenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma kanin distemperin tedavisinde klasik sağaltıma ilave olarak kullanılan ribavirin, proanthocyanidin ve ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonlarının klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve viral saçılım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi bakımından önem arz etmektedir. Ayrıca kanin distemperli köpeklerin tedavisinde proanthocyanidin ile ribavirin+proanthocyanidin kombinasyonu ilk defa bu çalışmada kullanılmıştır.
2. Klasik sağaltım uygulanan A grubunun klinik skor bakımından (244) üçüncü sırada yer aldığı ve hayatta kalma oranları %66.6 (4/6) bakımından ikinci sırada yer aldığı tespit edildi. A grubunda lökosit, lenfosit, nötrofil ve trombosit değerlerinde artma olduğu, eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma olduğu belirlendi. Amilaz ve Kreatinin kinaz aktivitelerinde artma, glikoz düzeyinde azalma saptandı. Viral saçılım yönünden en iyi üçüncü grup olduğu belirlendi.
3. Klasik sağaltıma ilave olarak ribavirin kullanılan A+R grubunun klinik skor (188) ve hayatta kalma oranları %66.6 (4/6) bakımından ikinci sırada yer aldığı belirlendi. Kanin distemperli köpeklerde ribavirin kullanımının lökosit ve nötrofil değerlerinde azalmaya neden olduğu, trombosit değerinde ise azalmaya neden olduğu bulundu. Kanin distemperli köpeklerde ribavirin kullanımının alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeylerinde azalmaya, hastalıkta görülen dehidrasyonun etkisiyle de birlikte serum kreatinin düzeyinde artışlara neden olabildiği belirlendi. Ribavirin kullanımının hastalığa bağlı amilaz aktivitesindeki artışı engellemede olumlu etkilerinin olduğu kanısına varıldı. Viral saçılım bakımından en iyi sonuçlar ribavirin kullanılan A+R grubunda tespit edildi. Kanin distemperli

köpeklerde ribavirinin farklı dozlarda kullanıldığı çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı değerlendirildi.

4. Klasik sağaltıma ilave olarak proanthocyanidin kullanılan A+P grubunun klinik skor (182) ve hayatta kalma oranları %100 (6/6) bakımından birinci sırada yer aldığı belirlendi. Proanthocyanidin kullanımının lökosit ve nötrofil sayılarında artmaya neden olabileceği kanısına varıldı. Kanin distemperli köpeklerde proanthocyanidin kullanımının kolesterol düzeylerini düşürmede etkili olabileceği ve hastalığa bağlı amilaz aktivitesindeki artışı engellemede olumlu etkilerinin olduğu tespit edildi. Viral saçılım bakımından en iyi sonuçlar ribavirinden sonra proanthocyanidin kullanılan A+P grubunda saptandı. Proanthocyanidin'in antibiyotik, antiviral, antioksidan ve immunmodülatör özelliklere sahip olduğundan dolayı kanin distemper hastalığı başta olmak üzere köpeklerin birçok hastalığında kullanılmasının faydalı etkilerinin olabileceği düşünüldü.
5. Klasik sağaltıma ilave olarak ribavirin+proanthocyanidin kullanılan A+R+P grubunun klinik skor (349) ve hayatta kalma oranları %33.3 (2/6) bakımından en kötü grup olduğu belirlendi. Kanin distemperli köpeklerin tedavisinde ribavirin+proanthocyanidin kullanımının kan lökosit, nötrofil, eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerler üzerine olumlu etkilerinin olduğu tespit edildi. Bu kombinasyonunun kanin distemperli köpeklerde amilaz aktivitesinde artışlara neden olabileceği kanısına varıldı. Viral saçılım bakımından olumlu sonuçlar alınsa da köpeklerin genel durumlarında hızlı bir kötüleşmeye neden olduğundan dolayı bu durumun ileride yapılacak çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısına varıldı ve bir sıralama yapılmadı.

6. Kanin distemperli köpeklerde klasik tedaviye ilave olarak ribavirin ve proanthocyanidin kullanımı ilk defa bu çalışmada değerlendirildi. A+R+P grubundaki köpeklerin tedavinin başlamasıyla birlikte genel durumlarında hızlıca bir bozulma olduğu ve en çok ölümün bu grupta şekillendiği görüldü. Bunun muhtemel nedeninin ortaya konabilmesi için ribavirin ve proanthocyanidin birlikte kullanımının farmokokinetiği ve toksisitesi ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının faydalı olabileceği düşünüldü.



## KAYNAKLAR

1. Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgartner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol*, 2009, 127: 1-18.
2. Carpenter MA, Appel MJ, Roelke-Parker ME, Munson L, Hofer H, East M, O'Brien SJ. Genetic characterization of canine distemper virus in Serengeti carnivores. *Vet Immunol Immunopathol*, 1998, 65: 259-266.
3. Ertürk E. Ankara köpeklerinde görülen "gençlik hastalığı" ve epidemiologie'si üzerinde araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1960, 4: 249-274.
4. Kingsbury D, Bratt M, Choppin P, Hanson R, Hosaka Y, Ter Meulen V, Norrby E, Plowright W, Rott R, Wunner W. Paramyxoviridae. *Intervirolgy*, 1978, 10: 137-152.
5. Barrett T. Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet Microbiol*, 1999, 69: 3-13.
6. Leisewitz AL, Carter A, van Vuuren M, van Blerk L. Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *J S Afr Vet Assoc*, 2001, 72: 127-136.
7. Sykes JE. Canine distemper virus infection. İçinde: *Canine and feline infectious diseases*, St Louis, Saunders, 2014: 152-165.
8. Martella V, Elia G, Buonavoglia C. Canine distemper virus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2008, 38: 787-797.
9. Norris J, Krockenberger M, Baird A, Knudsen G. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. *Aust Vet J*, 2006, 84: 362-363.

10. Appel MJ, Summers BA, Montali RJ. Canine distemper virus infections in terrestrial carnivores. *Emergence and control of zoonotic ortho-and paramyxovirus diseases. John Libbey Eurotext, Paris, France, 2001: 149-159.*
11. Diaz-Figueroa O, Smith MO. Clinical neurology of ferrets. *Vet Clin North Am: Exotic Anim Pract*,2007, 10: 759-773.
12. Perpiñán D, Ramis A, Tomás A, Carpintero E, Bargalló F. Outbreak of canine distemper in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec*, 2008, 163: 246-250.
13. Terio KA, Craft ME. Canine Distemper Virus (CDV) in Another Big Cat: Should CDV Be Renamed Carnivore Distemper Virus? *Mbio*, 2013, 4.
14. Lappin MR. Polysystemic Viral Diseases. İçinde:Nelson RW, Couto CG (editörler). *Small animal internal medicine*, 5<sup>th</sup> Baskı. Elsevier Health Sciences, 2014: 1341-1355.
15. Taylor S. Encephalitis, myelitis and meningitis. İçinde:Couto CG, Nelson RW (editörler). *Small Animal Internal Medicine* 4th Baskı. St. Louis, Missouri, Mosby Elsevier, 2009: 1059-1062.
16. Krakowka S, Axthelm MK, Johnson GC. Canine distemper virus. İçinde:Olsen RG, Krakowka S, Blakeslee JR (editörler). *Comparative Pathobiology of Viral Diseases*, Boca Raton, CRC Press, 1985: 137-164.
17. Parker AJ. The many faces of canine distemper. *Canine Practice*, 1978, 5: 25-28.
18. Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Baumgaertner W, Lekkas S, Kontos V. Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J Comp Pathol*, 2002, 126: 47-56.
19. Vandeveld M, Zurbriggen A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathol*, 2005, 109: 56-68.

20. Amude A, Alfieri A, Alfieri A. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Res Vet Sci*, 2007, 82: 416-422.
21. Greene CE, Vandeveld M. Canine distemper. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, St Louis, Saunders, 2013: 25-42.
22. <http://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/canine-distemper/overview-of-canine-distemper>. Erişim tarihi:17 Mart 20017.
23. Greene CE, Vandeveld M. Immunoprophylaxis. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, St Louis, Saunders, 2012: 1164.
24. Mitchell SA, Zwijnenberg RJ, Huang J, Hodge A, Day MJ. Duration of serological response to canine parvovirus-type 2, canine distemper virus, canine adenovirus type 1 and canine parainfluenza virus in client-owned dogs in Australia. *Aust Vet J*, 2012, 90: 468-473.
25. Twark L, Dodds WJ. Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2000, 217: 1021-1024.
26. Elia G, Belloli C, Cirone F, Lucente MS, Caruso M, Martella V, Decaro N, Buonavoglia C, Ormas P. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral Res*, 2008, 77: 108-113.
27. De Clercq E, Cools M, Balzarini J, Snoeck R, Andrei G, Hosoya M, Shigeta S, Ueda T, Minakawa N, Matsuda A. Antiviral activities of 5-ethynyl-1-beta-D-ribofuranosylimidazole-4- carboxamide and related compounds. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35: 679-684.
28. Shigeta S, Mori S, Baba M, Ito M, Honzumi K, Nakamura K, Oshitani H, Numazaki Y, Matsuda A, Obara T. Antiviral activities of ribavirin, 5-ethynyl-1-

- beta-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide, and 6'-(R)-6'-C-methyneplanocin A against several ortho- and paramyxoviruses. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36: 435-439.
29. del Toro-Riera M, Macaya-Ruiz A, Raspall-Chaure M, Tallada-Serra M, Pasqual-Lopez I, Roig-Quilis M. [Subacute sclerosing panencephalitis: combined treatment with interferon alpha and intraventricular ribavirin]. *Rev Neurol*, 2006, 42: 277-281.
30. El-Gallad S. Investigation of the antiviral effect of ribavirin and acyclovir on canine distemper and infectious canine hepatitis viruses. *Vet. Med. J*, 2008, 50: 120-125.
31. Carvalho OV, Saraiva GL, Ferreira CG, Felix DM, Fietto JL, Bressan GC, Almeida MR, Silva Junior A. In-vitro antiviral efficacy of ribavirin and interferon-alpha against canine distemper virus. *Can J Vet Res*, 2014, 78: 283-289.
32. Fabiana DP, Viola G, Francesca V, Laura G, Mara B, Alessandra S. Antiviral efficacy of EICAR against canine distemper virus (CDV) in vitro. *Res Vet Sci*, 2010, 88: 339-344.
33. Galligioni V, Dal Pozzo F, Fontana G, Bombardelli E, Baldelli E, Scagliarini A. In Vitro Antiviral Activity Of Proanthocyanidin A2 Against Canine Distemper Virus. *AJTCAM*, 2009, 6: 468-469.
34. Gallina L, Dal Pozzo F, Galligioni V, Bombardelli E, Scagliarini A. Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Res*, 2011, 92: 447-452.
35. Dungworth D. The Respiratory System. İçinde: Jubb KVF, Kennedy PC, Plamer N (editörler). *Pathology of Domestic Animals*, 4th Baskı. San Diego, CA, Academic Press, 1993: 617-624.

36. Osterhaus AD, de Swart RL, Vos HW, Ross PS, Kenter MJ, Barrett T. Morbillivirus infections of aquatic mammals: newly identified members of the genus. *Vet Microbiol*, 1995, 44: 219-227.
37. Appel MJ. Reversion to virulence of attenuated canine distemper virus in vivo and in vitro. *J Gen Virol*, 1978, 41: 385-393.
38. Harder TC, Osterhaus AD. Canine distemper virus—a morbillivirus in search of new hosts? *Trends Microbiol*, 1997, 5: 120-124.
39. Griffin DE. Measles virus. İçinde:Knipe DM, Howley PM (editörler). *Fields virology*, Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1042-1069.
40. da Fontoura Budaszewski R, von Messling V. Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus. *Viruses*, 2016, 8.
41. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary virology*. Baskı. Academic press, 1999.
42. Plattet P, Rivals JP, Zuber B, Brunner JM, Zurbriggen A, Wittek R. The fusion protein of wild-type canine distemper virus is a major determinant of persistent infection. *Virology*, 2005, 337: 312-326.
43. Lamb RA, Kolakofsky D. Paramyxoviridae: The viruses and their replication. İçinde:Fields BN, Knipe DM, Howley PM (editörler). *Fields virology*, 3<sup>rd</sup> Baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: 1177-1199.
44. Lee MS, Tsai KJ, Chen LH, Chen CY, Liu YP, Chang CC, Lee SH, Hsu WL. The identification of frequent variations in the fusion protein of canine distemper virus. *Vet J*, 2010, 183: 184-190.

45. Barrett T, Banyard AC, Diallo A. Molecular biology of the morbilliviruses. İçinde:Barrett T, Pastoret PP, Taylor W (editörler). *Rinderpest and Peste des petits ruminants*, 1<sup>st</sup> Baskı. USA, Academic Press, 2006: 31-67.
46. Baumgartner W, Orvell C, Reinacher M. Naturally occurring canine distemper virus encephalitis: distribution and expression of viral polypeptides in nervous tissues. *Acta Neuropathol*, 1989, 78: 504-512.
47. Ford BF, Litster A. Infectious diseases. İçinde:Schaer M, Frédéric G (editörler). *Clinical Medicine of the Dog and Cat*, 3<sup>rd</sup> Baskı. Boca Raton, FL, CRC Press, 2017: 909-983.
48. Greene G, Appel M. Canine Distemper Virus. İçinde:Greene GE (editör). *Infectious Disease of the Dog and Cat*, 2<sup>nd</sup> Baskı. Philadelphia, PA, Saunders, 1998: 1-22.
49. Greene CE, Appel M. Canine distemper. İçinde:Greene CE (editör). *Clinical microbiology and infectious disease of the dog and cat*, Philadelphia, W B Saunders, 1984: 386–405.
50. Appel MJ, Summers BA. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Vet Microbiol*, 1995, 44: 187-191.
51. Black FL. Epidemiology of paramyxoviridae. İçinde:*The paramyxoviruses*, Springer, 1991: 509-536.
52. Appel MJ, Gillespie JH. Canine distemper virus. İçinde:*Virology Monographs*, New York, Springer-Verlag, 1972: 3-96.
53. Patel JR, Heldens JGM, Bakonyi T, Rusvai M. Important mammalian veterinary viral immunodiseases and their control. *Vaccine*, 2012, 30: 1767-1781.

54. Mori T, Shin YS, Okita M, Hirayama N, Miyashita N, Gemma T, Kai C, Mikami T. The biological characterization of field isolates of canine distemper virus from Japan. *J Gen Virol*, 1994, 75 ( Pt 9): 2403-2408.
55. Mochizuki M, Hashimoto M, Hagiwara S, Yoshida Y, Ishiguro S. Genotypes of canine distemper virus determined by analysis of the hemagglutinin genes of recent isolates from dogs in Japan. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 2936-2942.
56. Simon-Martinez J, Ulloa-Arvizu R, Soriano VE, Fajardo R. Identification of a genetic variant of canine distemper virus from clinical cases in two vaccinated dogs in Mexico. *Vet J*, 2008, 175: 423-426.
57. Calderon MG, Remorini P, Periolo O, Iglesias M, Mattion N, La Torre J. Detection by RT-PCR and genetic characterization of canine distemper virus from vaccinated and non-vaccinated dogs in Argentina. *Vet Microbiol*, 2007, 125: 341-349.
58. Maes RK, Wise AG, Fitzgerald SD, Rarnudo A, Kline J, Vilnis A, Benson C. A canine distemper outbreak in Alaska: diagnosis and strain characterization using sequence analysis. *J Vet Diagn Invest*, 2003, 15: 213-220.
59. Bohm J, Blixenkron-Møller M, Lund E. A serious outbreak of canine distemper among sled-dogs in northern Greenland. *Arctic Med Res*, 1989, 48: 195-203.
60. Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores: A review. *J Zoo Wildl Med*, 2000 31: 441-451.
61. Greene CE, Appel MJ. Canine Distemper. İçinde: Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, Saunders, Elsevier, 2006: 25-41.
62. Krakowka S, Confer A, Koestner A. Evidence for transplacental transmission of canine distemper virus: two case reports. *Am J Vet Res*, 1974, 35: 1251-1253.

63. Hoskins JD. Canine Viral Disease. İçinde:Ettinger SJ, Feldman EC (editörler). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*, 7<sup>th</sup> Baskı. Canada, Elsevier, 2010: 961-962.
64. Appel MJ. Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res*, 1969, 30: 1167-1182.
65. Vandevelde M, Zurbriggen A. The neurobiology of canine distemper virus infection. *Vet Microbiol*, 1995, 44: 271-280.
66. Krakowka S, Higgins RJ, Koestner A. Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues. *Am J Vet Res*, 1980, 41: 284-292.
67. Krakowka S. Mechanisms of in vitro immunosuppression in canine distemper virus infection. *J Clin Lab Immunol*, 1982, 8: 187-196.
68. Tipold A, Vandevelde M, Jaggy A. Neurological Manifestations of Canine-Distemper Virus-Infection. *J Small Anim Pract*, 1992, 33: 466-470.
69. Wright NG, Cornwell HJ, Thompson H, Lauder IM. Canine distemper: current concepts in laboratory and clinical diagnosis. *Vet Rec*, 1974, 94: 86-92.
70. Fukushima K, Helman R. Cryptosporidiosis in a pup with distemper. *Vet Pathol*, 1984, 21: 247-248.
71. Krakowka S, Ringler SS, Lewis M, Olsen RG, Axthelm MK. Immunosuppression by canine distemper virus: modulation of in vitro immunoglobulin synthesis, interleukin release and prostaglandin E2 production. *Vet Immunol Immunopathol*, 1987, 15: 181-201.
72. Stevens DR, Osburn BI. Immune deficiency in a dog with distemper. *J Am Vet Med Assoc*, 1976, 168: 493-498.
73. Ho CK, Babiuk LA. Immune mechanisms against canine distemper. II. Role of antibody in antigen modulation and prevention of intercellular and extracellular spread of canine distemper virus. *Immunology*, 1979, 38: 765-772.

74. Tipold A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med*, 1995, 9: 304-314.
75. Higgins RJ, Krakowka SG, Metzler AE, Koestner A. Experimental canine distemper encephalomyelitis in neonatal gnotobiotic dogs. A sequential ultrastructural study. *Acta Neuropathol*, 1982, 57: 287-295.
76. Krakowka S, Olsen R, Confer A, Koestner A, McCullough B. Serologic response to canine distemper viral antigens in gnotobiotic dogs infected with canine distemper virus. *J Infect Dis*, 1975, 132: 384-392.
77. Appel M, Shek W, Summers B. Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infect Immun*, 1982, 37: 592-600.
78. Lisiak JA, Vandeveld M. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet Pathol*, 1979, 16: 650-660.
79. Braund KG, Vandeveld M. Polioencephalomalacia in the dog. *Vet Pathol*, 1979, 16: 661-672.
80. Vandeveld M, Bichsel P, Cerruti-Sola S, Steck A, Kristensen F, Higgins R. Glial proteins in canine distemper virus-induced demyelination. *Acta Neuropathol*, 1983, 59: 269-276.
81. Zurbriggen A, Vandeveld M. Canine distemper virus-induced glial cell changes in vitro. *Acta Neuropathol*, 1983, 62: 51-58.
82. Stein VM, Czub M, Schreiner N, Moore PF, Vandeveld M, Zurbriggen A, Tipold A. Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. *J Neuroimmunol*, 2004, 153: 122-131.

83. Schobesberger M, Zurbriggen A, Summerfield A, Vandeveld M, Griot C. Oligodendroglial degeneration in distemper: apoptosis or necrosis? *Acta Neuropathol*, 1999, 97: 279-287.
84. Schobesberger M, Zurbriggen A, Doherr MG, Weissenbock H, Vandeveld M, Lassmann H, Griot C. Demyelination precedes oligodendrocyte loss in canine distemper virus-induced encephalitis. *Acta Neuropathol*, 2002, 103: 11-19.
85. Mitchell WJ, Summers BA, Appel MJ. Viral expression in experimental canine distemper demyelinating encephalitis. *J Comp Pathol*, 1991, 104: 77-87.
86. Vandeveld M, Zurbriggen A, Steck A, Bichsel P. Studies on the intrathecal humoral immune response in canine distemper encephalitis. *J Neuroimmunol*, 1986, 11: 41-51.
87. Griot C, Bürge T, Vandeveld M, Peterhans E. Antibody-induced generation of reactive oxygen radicals by brain macrophages in canine distemper encephalitis: a mechanism for bystander demyelination. *Acta Neuropathol*, 1989, 78: 396-403.
88. Krakowka S, McCullough B, Koestner A, Olsen R. Myelin-specific autoantibodies associated with central nervous system demyelination in canine distemper virus infection. *Infect Immun*, 1973, 8: 819-827.
89. Bollo E, Zurbriggen A, Vandeveld M, Fankhauser R. Canine distemper virus clearance in chronic inflammatory demyelination. *Acta Neuropathol*, 1986, 72: 69-73.
90. Axthelm MK, Krakowka S. Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Vet Pathol*, 1998, 35: 527-534.
91. Muhlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Pruffer S, Uhlig KM, Leonard VHJ, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray PB, Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R. Adherens

- junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*, 2011, 480: 530-U153.
92. Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R. Nectin4 Is an Epithelial Cell Receptor for Canine Distemper Virus and Involved in Neurovirulence. *J Virol*, 2012, 86: 10207-10210.
  93. Tatsuo H, Ono N, Yanagi Y. Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *J Virol*, 2001, 75: 5842-5850.
  94. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol*, 2006, 87: 2767-2779.
  95. von Messling V, Springfield C, Devaux P, Cattaneo R. A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression. *J Virol*, 2003, 77: 12579-12591.
  96. Sawatsky B, Wong X-X, Hinkelmann S, Cattaneo R, Von Messling V. Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *J Virol*, 2012, 86: 3658-3666.
  97. Reymond N, Fabre S, Lecocq E, Adelaide J, Dubreuil P, Lopez M. Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with Nectin1/PRR1 through V domain interaction. *J Biol Chem*, 2001, 276: 43205-43215.
  98. Geraghty RJ, Krummenacher C, Cohen GH, Eisenberg RJ, Spear PG. Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science*, 1998, 280: 1618-1620.
  99. Ogita H, Rikitake Y, Miyoshi J, Takai Y. Cell adhesion molecules nectins and associating proteins: Implications for physiology and pathology. *Proceedings of*

- the Japan Academy Series B-Physical and Biological Sciences*, 2010, 86: 621-629.
100. Jensen WA, Totten JS, Lappin MR, Schultz RD. Use of serologic tests to predict resistance to Canine distemper virus-induced disease in vaccinated dogs. *J Vet Diagn Invest*, 2015, 27: 576-580.
  101. Summers BA, Appel M. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1994, 20: 525-534.
  102. Thulin JD, Granstrom DE, Gelberg HB, Morton DG, French RA, Giles RC. Concurrent protozoal encephalitis and canine distemper virus infection in a raccoon (*Procyon lotor*). *Vet Rec*, 1992, 130: 162-164.
  103. Taylor S. Encephalitis, Myelitis, and Meningitis. İçinde: Nelson RW, Couto CG (editörler). *Small animal internal medicine*, 5<sup>th</sup> Baskı. Elsevier Health Sciences, 2014: 1036-1047.
  104. Kapil S, Yeary TJ. Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2011, 41: 1069-1086.
  105. Decaro N, Camero M, Greco G, Zizzo N, Tinelli A, Campolo M, Pratelli A, Buonavoglia C. Canine distemper and related diseases: Report of a severe outbreak in a kennel. *Microbiologica*, 2004, 27: 177-181.
  106. Ehrensperger F, Pospischil A. [Spontaneous mixed infections with distemper virus and *Toxoplasma* in dogs]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 1989, 96: 184-186.
  107. Smith HW, Buxton A. Incidence of *Salmonellae* in faces of dogs suffering from distemper. *Nature*, 1950, 166: 824.
  108. Ribeiro MG, Salerno T, Mattos-Guaraldi AL, Camello TC, Langoni H, Siqueira AK, Paes AC, Fernandes MC, Lara GH. Nocardiosis: an overview and additional

- report of 28 cases in cattle and dogs. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008, 50: 177-185.
109. Greene CE, Vandeveld M. Canine distemper. İçinde:CE G (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, St Louis, Saunders, 2012: 25-42.
110. Guilford WG, Shaw DP, O'Brien DP, Maxwell VD. Fecal incontinence, urinary incontinence, and priapism associated with multifocal distemper encephalomyelitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1990, 197: 90-92.
111. Williams ES. Canine Distemper. İçinde:Williams ES, Barker IK (editörler). *Infectious Diseases of Wild Mammals*, Iowa, Iowa State University Press, 2001: 50-59.
112. Koutinas A, Polizopoulou Z, Baumgaertner W, Lekkas S, Kontos V. Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J Comp Pathol*, 2002, 126: 47-56.
113. Inada S. Electromyographic analysis of canine distemper myoclonus. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1989, 29: 323-331.
114. Inada S, Nomoto H, Kawasaki Y. Canine distemper myoclonus and sleep: observation of a case. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1993, 33: 137-141.
115. Amude A, Alfieri A, Alfieri A. Clinical courses and neurological signs of canine distemper virus infection in dogs. *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology. Sao Paulo: Formatex*, 2010: 723-7328.
116. Lincoln SD, Gorham JR, Ott RL, Hegreberg GA. Etiologic studies of old dog encephalitis. I. Demonstration of canine distemper viral antigen in the brain in two cases. *Vet Pathol*, 1971, 8: 1-8.

117. Koutinas AF, Baumgartner W, Tontis D, Polizopoulou Z, Saridomichelakis MN, Lekkas S. Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard Pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Vet Pathol*, 2004, 41: 2-9.
118. Mac IA, Trevan DJ, Montgomerie RF. Observations on canine encephalitis. *Vet Rec*, 1948, 60: 635-644.
119. Greene CE, Appel MJ. Canine distemper. İçinde:CE G (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, Philadelphia, WB Saunders, 1990: 226-241.
120. Myers LJ, Hanrahan LA, Swango LJ, Nusbaum KE. Anosmia associated with canine distemper. *Am J Vet Res*, 1988, 49: 1295-1297.
121. de Almeida DE, Roveratti C, Brito FL, Godoy GS, Duque JC, Bechara GH, Laus JL. Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol*, 2009, 12: 211-215.
122. Bittegeko SB, Arnbjerg J, Nkya R, Tevik A. Multiple dental developmental abnormalities following canine distemper infection. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995, 31: 42-45.
123. Boutoille FF, Hennet PR. Diagnostic imaging in veterinary dental practice. Enamel hypoplasia. *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 238: 1251-1253.
124. Baumgartner W, Boyce RW, Alldinger S, Axthelm MK, Weisbrode SE, Krakowka S, Gaedke K. Metaphyseal bone lesions in young dogs with systemic canine distemper virus infection. *Vet Microbiol*, 1995, 44: 201-209.
125. Mee AP, Gordon MT, May C, Bennett D, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone*, 1993, 14: 59-67.

126. Gordon MT, Bell SC, Mee AP, Mercer S, Carter SD, Sharpe PT. Prevalence of canine distemper antibodies in the pagetic population. *J Med Virol*, 1993, 40: 313-317.
127. Hodge MJ, Wolfson C. Canine distemper virus and multiple sclerosis. *Neurology*, 1997, 49: S62-69.
128. Rohowsky-Kochan C, Dowling PC, Cook SD. Canine distemper virus-specific antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*, 1995, 45: 1554-1560.
129. Higgins RJ, Krakowka S, Metzler AE, Koestner A. Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. *Vet Pathol*, 1981, 18: 472-486.
130. Bell SC, Carter SD, Bennett D. Canine distemper viral antigens and antibodies in dogs with rheumatoid arthritis. *Res Vet Sci*, 1991, 50: 64-68.
131. Iwatsuki K, Okita M, Ochikubo F, Gemma T, Shin YS, Miyashita N, Mikami T, Kai C. Immunohistochemical analysis of the lymphoid organs of dogs naturally infected with canine distemper virus. *J Comp Pathol*, 1995, 113: 185-190.
132. Wunschmann A, Kremmer E, Baumgartner W. Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Vet Immunol Immunopathol*, 2000, 73: 83-98.
133. Okada H, Kobune F, Sato TA, Kohama T, Takeuchi Y, Abe T, Takayama N, Tsuchiya T, Tashiro M. Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. *Arch Virol*, 2000, 145: 905-920.
134. Schobesberger M, Summerfield A, Doherr MG, Zurbriggen A, Griot C. Canine distemper virus-induced depletion of uninfected lymphocytes is associated with apoptosis. *Vet Immunol Immunopathol*, 2005, 104: 33-44.
135. Shell L. Canine distemper. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1990, 12: 173-179.

136. Ezeibe M, Udegbunam R. Haematology of dogs infected with canine distemper virus. *SJVS*, 2008, 7: 32.
137. Heller M, Vasconcelos D, Cummins J, Oglesbee M. Interferon- $\alpha$  inhibits the emergence of cellular stress response-dependent morbillivirus large plaque variants. *Antiviral Res*, 1998, 38: 195-207.
138. Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine-Distemper Virus Localized in Bone-Cells of Patients with Pagets-Disease. *Bone*, 1991, 12: 195-201.
139. Meyer D, Harvey J. *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis*. 2<sup>nd</sup> Baskı. 1998: 43-82.
140. Axthelm MK, Krakowka S. Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. *Acta Neuropathol*, 1987, 75: 27-33.
141. Weiss DW. Platelet production defects. İçinde:Feldman BF, Zinkl JG, Schalm W (editörler). *Schalm's veterinary hematology*, 5th Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 469-471.
142. J.S. T. Non-immune-mediated thrombocytopenia. İçinde:Weiss DJ, Wardrop KJ (editörler). *Schalm's veterinary hematology*, 6th Baskı. Iowa, Blackwell Publishing, 2010: 596-604.
143. Weisbrode SE, Krakowka S. Canine distemper virus-associated hypocalcemia. *Am J Vet Res*, 1979, 40: 147-149.
144. Salem NY. Canine Viral Diarrhea: Clinical, Hematologic and Biochemical Alterations with Particular Reference to In-Clinic Rapid Diagnosis. *Global Veterinaria*, 2014, 13: 302-307.
145. Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology*. 6 th Baskı. United States, Williams & Wilkins, 1997: 257-61.

146. Mosallanejad B, Ghadiri A, Avizeh R. The possible relationship of megaesophagus and canine distemper in two German shepherd dogs. *IJVR*, 2010, 11: 379-382.
147. Fischer CA. Retinal and retinochoroidal lesions in early neuropathic canine distemper. *J Am Vet Med Assoc*, 1971, 158: 740-752.
148. Grone A, Engelhardt P, Zurbriggen A. Canine distemper virus infection: proliferation of canine footpad keratinocytes. *Vet Pathol*, 2003, 40: 574-578.
149. Grone A, Doherr MG, Zurbriggen A. Canine distemper virus infection of canine footpad epidermis. *Vet Dermatol*, 2004, 15: 159-167.
150. Elia G, Camero M, Losurdo M, Lucente MS, Larocca V, Martella V, Decaro N, Buonavoglia C. Virological and serological findings in dogs with naturally occurring distemper. *J Virol Methods*, 2015, 213: 127-130.
151. Tsai SC, Summers BA, Appel MJ. Interferon in cerebrospinal fluid. A marker for viral persistence of canine distemper encephalomyelitis. *Arch Virol*, 1982, 72: 257-265.
152. Guy JS. Diagnosis of canine viral infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1986, 16: 1145-1156.
153. Blixenkron-Moller M, Pedersen IR, Appel MJ, Griot C. Detection of IgM antibodies against canine distemper virus in dog and mink sera employing enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *J Vet Diagn Invest*, 1991, 3: 3-9.
154. Appel M, Summers B. Canine distemper: current status. *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, 1999: 68-72.
155. Appel M, Robson DS. A microneutralization test for canine distemper virus. *Am J Vet Res*, 1973, 34: 1459-1463.

156. Frisk AL, Konig M, Moritz A, Baumgartner W. Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 3634-3643.
157. von Messling V, Harder TC, Moennig V, Rautenberg P, Nolte I, Haas L. Rapid and sensitive detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against canine distemper virus by a new recombinant nucleocapsid protein-based enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 1049-1056.
158. Latha D, Geetha M, Ramadass P, Narayanan RB. Development of recombinant nucleocapsid protein based IgM-ELISA for the early detection of distemper infection in dogs. *Vet Immunol Immunopathol*, 2007, 119: 278-286.
159. Latha D, Geetha M, Ramadass P, Narayanan RB. Evaluation of ELISA based on the conserved and functional middle region of nucleocapsid protein to detect distemper infection in dogs. *Vet Microbiol*, 2007, 120: 251-260.
160. Kubo T, Kagawa Y, Taniyama H, Hasegawa A. Retrospective serological analysis of spontaneous CDV infection in 192 dogs. *J Vet Med Sci*, 2008, 70: 475-477.
161. Barben G, Stettler M, Jaggy A, Vandeveld M, Zurbriggen A. Detection of IgM antibodies against a recombinant nucleocapsid protein of canine distemper virus in dog sera using a dot-blot assay. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1999, 46: 115-121.
162. An D-J, Kim T-Y, Song D-S, Kang B-K, Park B-K. An immunochromatography assay for rapid antemortem diagnosis of dogs suspected to have canine distemper. *J Virol Methods*, 2008, 147: 244-249.
163. Soma T, Ishii H, Hara M, Ohe K, Hagimori I, Ishikawa Y, Taneno A. Detection of canine distemper virus antigen in canine serum and its application to diagnosis. *Vet Rec*, 2003, 153: 499-501.

164. Miele JA, Krakowka S. Antibody-Responses to Virion Polypeptides in Gnotobiotic Dogs Infected with Canine-Distemper Virus. *Infect Immun*, 1983, 41: 869-871.
165. Gemma T, Iwatsuki K, Shin YS, Yoshida E, Kai C, Mikami T. Serological analysis of canine distemper virus using an immunocapture ELISA. *J Vet Med Sci*, 1996, 58: 791-794.
166. Potgieter LN, Ajidagba PA. Quantitation of canine distemper virus and antibodies by enzyme-linked immunosorbent assays using protein A and monoclonal antibody capture. *J Vet Diagn Invest*, 1989, 1: 110-115.
167. Haines DM, Martin KM, Chelack BJ, Sargent RA, Outerbridge CA, Clark EG. Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin, nasal mucosa, and footpad epithelium: a method for antemortem diagnosis of infection. *J Vet Diagn Invest*, 1999, 11: 396-399.
168. Alleman AR, Christopher MM, Steiner DA, Homer BL. Identification of intracytoplasmic inclusion bodies in mononuclear cells from the cerebrospinal fluid of a dog with canine distemper. *Vet Pathol*, 1992, 29: 84-85.
169. Brown RAL, Morrow A, Heron I, Chong SN. Immunocytological Confirmation of a Diagnosis of Canine-Distemper Using Cells in Urine. *J Small AnimPract*, 1987, 28: 845-851.
170. Appel MJ, Pearce-Kelling S, Summers BA. Dog lymphocyte cultures facilitate the isolation and growth of virulent canine distemper virus. *J Vet Diagn Invest*, 1992, 4: 258-263.
171. Shin YJ, Cho KO, Cho HS, Kang SK, Kim HJ, Kim YH, Park HS, Park NY. Comparison of one-step RT-PCR and a nested PCR for the detection of canine distemper virus in clinical samples. *Aust Vet J*, 2004, 82: 83-86.

172. Jozwik A, Frymus T. Comparison of the immunofluorescence assay with RT-PCR and nested PCR in the diagnosis of canine distemper. *Vet Res Commun*, 2005, 29: 347-359.
173. Elia G, Decaro N, Martella V, Cirone F, Lucente MS, Lorusso E, Di Trani L, Buonavoglia C. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J Virol Methods*, 2006, 136: 171-176.
174. Scagliarini A, Dal Pozzo F, Gallina L, Vaccari F, Morganti L. TaqMan based real time PCR for the quantification of canine distemper virus. *Vet Res Commun*, 2007, 31 Suppl 1: 261-263.
175. Kim D, Jeoung SY, Ahn SJ, Lee JH, Pak SI, Kwon HM. Comparison of tissue and fluid samples for the early detection of canine distemper virus in experimentally infected dogs. *J Vet Med Sci*, 2006, 68: 877-879.
176. Si W, Zhou S, Wang Z, Cui SJ. A multiplex reverse transcription-nested polymerase chain reaction for detection and differentiation of wild-type and vaccine strains of canine distemper virus. *Virol J*, 2010, 7: 86.
177. Fischer CDB, Ikuta N, Canal CW, Makiejczuk A, Allgayer MD, Cardoso CH, Lehmann FK, Fonseca ASK, Lunge VR. Detection and differentiation of field and vaccine strains of canine distemper virus using reverse transcription followed by nested real time PCR (RT-nqPCR) and RFLP analysis. *J Virol Methods*, 2013, 194: 39-45.
178. Del Puerto HL, Vasconcelos AC, Moro L, Alves F, Braz GF, Martins AS. Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs. *Pesq. Vet. Bras*, 2010, 30: 139-144.

179. Rodeheffer C, von Messling V, Milot S, Lepine F, Manges AR, Ward BJ. Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets are modulated by vitamin A status. *J Nutr*, 2007, 137: 1916-1922.
180. Yarım GF, Yağcı BB. Köpek Gençlik Hastalığının Sinirsel Formundaki Köpeklerin Plazmasında Vitamin A ve Beta-Karotin Düzeylerindeki Değişiklikler. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2006, 53: 85-90.
181. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD001479.
182. Schubert T, Clemmons R, Miles S, Draper W. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Generalized Myoclonus in a Dog S. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2013, 49: 122-127.
183. Hartmann K. Antiviral and immunomodulatory chemotherapy. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, 2013: 10-24.
184. <http://www.merckvetmanual.com/pharmacology/antiviral-agents/ribavirin>.  
Erişim Tarihi: 27.07.2017.
185. Greene CE, Watson ADJ. Antiviral drugs. İçinde:Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, 2<sup>th</sup> Baskı. Philadelphia, WB Saunders, 1998: 6-9.
186. Barlough JE, Scott FW. Effectiveness of three antiviral agents against FIP virus in vitro. *Vet Rec*, 1990, 126: 556-558.
187. Mizutani T, Inagaki H, Araki K, Kariwa H, Arikawa J, Takashima I. Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin in persistently infected cells. *Arch Virol*, 1998, 143: 2039-2044.
188. Povey RC. In vitro antiviral efficacy of ribavirin against feline calicivirus, feline viral rhinotracheitis virus, and canine parainfluenza virus. *Am J Vet Res*, 1978, 39: 175-178.

189. Leyssen P, Balzarini J, De Clercq E, Neyts J. The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity in vitro against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of IMP dehydrogenase. *J Virol*, 2005, 79: 1943-1947.
190. Declercq E, Cools M, Balzarini J, Snoeck R, Andrei G, Hosoya M, Shigeta S, Ueda T, Minakawa N, Matsuda A. Antiviral Activities of 5-Ethynyl-1-Beta-D-Ribofuranosylimidazole-4-Carboxamide and Related-Compounds. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35: 679-684.
191. Jassim SA, Naji MA. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *J Appl Microbiol*, 2003, 95: 412-427.
192. Chattopadhyay D, Naik TN. Antivirals of ethnomedicinal origin: structure-activity relationship and scope. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7: 275-301.
193. White LK, Yoon J-J, Lee JK, Sun A, Du Y, Fu H, Snyder JP, Plemper RK. Nonnucleoside inhibitor of measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 2293-2303.
194. Yoon JJ, Chawla D, Paal T, Ndungu M, Du Y, Kurtkaya S, Sun A, Snyder JP, Plemper RK. High-throughput screening-based identification of paramyxovirus inhibitors. *J Biomol Screen*, 2008, 13: 591-608.
195. Cheng H-Y, Lin C-C, Lin T-C. Antiviral properties of prodelphinidin B-2 3'-O-gallate from green tea leaf. *Antivir Chem Chemother*, 2002, 13: 223-229.
196. Iwasawa A, Niwano Y, Mokudai T, Kohno M. Antiviral Activity of Proanthocyanidin against Feline Calicivirus Used as a Surrogate for Noroviruses, and Coxsackievirus Used as a Representative Enteric Virus. *Biocontrol Sci*, 2009, 14: 107-111.

197. Takeshita M, Ishida Y, Akamatsu E, Ohmori Y, Sudoh M, Uto H, Tsubouchi H, Kataoka H. Proanthocyanidin from blueberry leaves suppresses expression of subgenomic hepatitis C virus RNA. *J Biol Chem*, 2009, 284: 21165-21176.
198. Xu XY, Xie HH, Wang YF, Wei XY. A-Type Proanthocyanidins from Lychee Seeds and Their Antioxidant and Antiviral Activities. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 11667-11672.
199. Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxyl Radical Scavenging Activity of Flavonoids. *Phytochemistry*, 1987, 26: 2489-2491.
200. Fine AM. Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure, and phytopharmaceutical applications. *Altern Med Rev*, 2000, 5: 144-151.
201. Zhang XY, Li WG, Wu YH, Zheng TZ, Li W, Qu SY, Liu NF. Proanthocyanidin from grape seeds potentiates anti-tumor activity of doxorubicin via immunomodulatory mechanism. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5: 1247-1257.
202. Selway JW. Antiviral activity of flavones and flavans. *Prog Clin Biol Res*, 1986, 213: 521-536.
203. Balde A, Van Hoof L, Pieters L, Berghe D, Vlietinck A. Plant antiviral agents. VII. Antiviral and antibacterial proanthocyanidins from the bark of *Pavetta owariensis*. *Phyto Res*, 1990, 4: 182-188.
204. Yamada H. Natural-Products of Commercial Potential as Medicines. *Curr Opin Biotechnol*, 1991, 2: 203-210.
205. Namba T, Kurokawa M, Kadota S, Shiraki K. Development of antiviral therapeutic agents from traditional medicines. *Yakugaku Zasshi*, 1998, 118: 383-400.

206. Khan MTH, Ather A, Thompson KD, Gambari R. Extracts and molecules from medicinal plants against herpes simplex viruses (vol 67, pg 107, 2005). *Antiviral Res*, 2005, 67: 169-169.
207. McLaughlin JL. Paw paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1311-1321.
208. Erdelmeier CAJ, Cinatl J, Rabenau H, Doerr HW, Biber A, Koch E. Antiviral and antiphlogistic activities of Hamamelis virginiana bark. *Planta Med*, 1996, 62: 241-245.
209. Shahat AA, Cos P, De Bruyne T, Apers S, Hammouda FM, Ismail SI, Azzam S, Claeys M, Goovaerts E, Pieters L. Antiviral and antioxidant activity of flavonoids and proanthocyanidins from Crataegus sinaica. *Planta Med*, 2002, 68: 539-541.
210. Karoline D, Christina E, Poetter A, Ludwig S, Planz O. CYSTUS052, a polyphenol-rich plant extract, exerts anti-influenza virus activity in mice. *Antiviral Res*, 2007, 76: 1-10.
211. Ehrhardt C, Hrinčius ER, Korte V, Mazur I, Droebner K, Poetter A, Dreschers S, Schmolke M, Planz O, Ludwig S. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res*, 2007, 76: 38-47.
212. Carvalho OV, Botelho CV, Ferreira CG, Ferreira HC, Santos MR, Diaz MA, Oliveira TT, Soares-Martins JA, Almeida MR, Silva A, Jr. In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: implications of structural differences for antiviral design. *Res Vet Sci*, 2013, 95: 717-724.
213. Wu ZM, Yu ZJ, Cui ZQ, Peng LY, Li HR, Zhang CL, Shen HQ, Yi PF, Fu BD. In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microb Pathog*, 2017, 110: 240-244.

214. Rzepecka-Stojko A, Kabala-Dzik A, Mozdierz A, Kubina R, Wojtyczka RD, Stojko R, Dziedzic A, Jastrzebska-Stojko Z, Jurzak M, Buszman E, Stojko J. Caffeic Acid phenethyl ester and ethanol extract of propolis induce the complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines. *Molecules*, 2015, 20: 9242-9262.
215. Pinheiro AO, Cardoso MT, Vidane AS, Casals JB, Passarelli D, Alencar AL, Sousa RL, Fantinato-Neto P, Oliveira VC, Lara VM, Ambrosio CE. Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genet Mol Res*, 2016, 15.
216. Bogdanchikova N, Vázquez-Muñoz R, Huerta-Saquero A, Pena-Jasso A, Aguilar-Uzcanga G, Picos-Díaz PL, Pestryakov A, Burmistrov V, Martynyuk O, Luna-Vazquez-Gomez R. Silver nanoparticles composition for treatment of distemper in dogs. *Intern J Nanotechnol*, 2016, 13: 227-237.
217. Liu PC, Chen CA, Chen CM, Yen CH, Lee MH, Chuang CK, Tu CF, Su BL. Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *J Small Anim Pract*, 2016, 57: 626-630.
218. Chappuis G. Control of canine distemper. *Vet Microbiol*, 1995, 44: 351-358.
219. Baker JA, Robson DS, Appel MJG. Alteration of the pathogenesis of distemper by measles virus, Proceedings of the 18th Gaines Veterinary symposium, 1968, 11-14.
220. Cornwell HJ, Thompson H, McCandlish IA, Macartney L, Nash AS. Encephalitis in dogs associated with a batch of canine distemper (Rockborn) vaccine. *Vet Rec*, 1988, 122: 54-59.

221. Mangia SH, Moraes LF, Takahira RK, Motta RG, Franco MMJ, Megid J, Silva AV, Paes AC. The side effects of ribavirin, prednisone and DMSO in dogs naturally infected by canine distemper virus. *Pesq Vet Bras*, 2014, 34: 449-454.
222. Martineau AS, Leray V, Lepoudere A, Blanchard G, Bensalem J, Gaudout D, Ouguerram K, Nguyen P, Consortium N. A mixed grape and blueberry extract is safe for dogs to consume. *BMC Vet Res*, 2016, 12.
223. Gill M, Srinivas J, Morozov I, Smith J, Anderson C, Glover S, Champ D, Chu H. Three-year duration of immunity for canine distemper, adenovirus, and parvovirus after vaccination with a multivalent canine vaccine. *J Appl Res Vet Med*, 2004, 2: 227-234.
224. Trebbien R, Chriel M, Struve T, Hjulsager CK, Larsen G, Larsen LE. Wildlife reservoirs of canine distemper virus resulted in a major outbreak in Danish farmed mink (*Neovison vison*). *PLoS One*, 2014, 9: e85598.
225. Bassert JM. Cell Physiology. İçinde: Colville TP, Bassert JM (editörler). *Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians*, Elsevier Health Sciences, 2015: 78.
226. Dal Pozzo F, Galligioni V, Vaccari F, Gallina L, Battilani M, Scagliarini A. Antiviral efficacy of EICAR against canine distemper virus (CDV) in vitro. *Res Vet Sci*, 2010, 88: 339-344.
227. Greene CE, Calpin J. Antimicrobial Drug Formulary. İçinde: Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*, St Louis, Saunders, 2012: 1298-1299.
228. Shanmuganayagam D, Beahm MR, Osman HE, Krueger CG, Reed JD, Folts JD. Grape seed and grape skin extracts elicit a greater antiplatelet effect when used in combination than when used individually in dogs and humans. *J Nutr*, 2002, 132: 3592-3598.

229. Krakowka S, Koestner A. Age-related susceptibility to infection with canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *J Infect Dis*, 1976, 134: 629-632.
230. Johnson R, Glickman LT, Emerick TJ, Patronek GJ. Canine distemper infection in pet dogs: I. Surveillance in Indiana during a suspected outbreak. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995, 31: 223-229.
231. Aktaş MS, Özkanlar Y, Kırbaş A. Erzurum ve çevresinden kliniğe getirilen sahipli köpeklerde parvoviral enteritisin risk faktörleri üzerine bir araştırma. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 2011, 6.
232. Ertürk N. Köpeklerde parvoviral enteritisin tedavisinde antiviral kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
233. Vandeveld M, Kristensen B, Braund KG, Greene CE, Swango LJ, Hoerlein BF. Chronic canine distemper virus encephalitis in mature dogs. *Vet Pathol*, 1980, 17: 17-28.
234. Leisewitz A, Carter A, Van Vuuren M, Van Blerk L. Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *J S Afr Vet Assoc*, 2001, 72: 127-136.
235. Gemma T, Watari T, Akiyama K, Miyashita N, Shin YS, Iwatsuki K, Kai C, Mikami T. Epidemiological observations on recent outbreaks of canine distemper in Tokyo area. *J Vet Med Sci*, 1996, 58: 547-550.
236. Ogbomo H, Michaelis M, Altenbrandt B, Doerr HW, Cinatl J, Jr. A novel immunomodulatory mechanism of ribavirin in suppressing natural killer cell function. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79: 188-197.
237. Lindgren C, Groggaard J. [Ribavirin treatment of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1994, 114: 1928-1929.

238. Weiss RC, Cox NR, Boudreaux MK. Toxicologic effects of ribavirin in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 1993, 16: 301-316.
239. Axthelm MK, Krakowka S. Canine distemper virus-induced thrombocytopenia. *Am J Vet Res*, 1987, 48: 1269-1275.
240. Cotter SM. *Hematology: Quick Look Series in Veterinary Medicine*. Baskı. USA, Teton NewMedia, 2001: 71.
241. Turgut K. Karaciğer Hastalıkları ve Testleri. İçinde:Turgut K (editör). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, 2. Baskı Baskı. Bahçivanlar Basım Sanayi A. Ş., 2000: 202-257.
242. Turgut K. Hemostazis: Koagülasyon ve Trombosit Bozuklukları. İçinde:Turgut K (editör). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, 2. Baskı Baskı. Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., 2000: 124-165.
243. Huang Y, Zhao H, Cao K, Sun D, Yang Y, Liu C, Cui J, Cheng Y, Li B, Cai J, Gao F. Radioprotective Effect of Grape Seed Proanthocyanidins In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5706751.
244. Liu YZ, Cao YG, Ye JQ, Wang WG, Song KJ, Wang XL, Wang CH, Li RT, Deng XM. Immunomodulatory effects of proanthocyanidin A-1 derived in vitro from *Rhododendron spiciferum*. *Fitoterapia*, 2010, 81: 108-114.
245. Aydın M, Aksöz E, Korkut O, Akhan S. Farklı Pegile İnterferon- $\alpha$  Molekülleriyle Ribavirin Kombinasyonlarının Hematolojik Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması. *Klinik Dergisi*, 2014, 27: 99-102.
246. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39: S3-8.

247. Canonico PG, Kastello MD, Spears CT, Brown JR, Jackson EA, Jenkins DE. Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984, 74: 155-162.
248. Catlin DH, Smith RA, Samuels AI. <sup>14</sup>C-ribavirin: distribution and pharmacokinetic studies in rats, baboons and man. İçinde:Smith RA, Kirk-patrick W (editörler). *Ribavirin: a broad spectrum antiviral agent*, New York, NY, USA, Academic Press, 1980: 83-98.
249. Page T, Connor JD. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem*, 1990, 22: 379-383.
250. Lanave G, Cavalli A, Martella V, Fontana T, Losappio R, Tempesta M, Decaro N, Buonavoglia D, Camero M. Ribavirin and boceprevir are able to reduce Canine distemper virus growth in vitro. *J Virol Methods*, 2017, 248: 207-211.
251. Sivonova M, Waczulikova I, Kilanczyk E, Hrciarova M, Bryszewska M, Klajnert B, Durackova Z. The effect of Pycnogenol on the erythrocyte membrane fluidity. *Gen Physiol Biophys*, 2004, 23: 39-51.
252. Richards TR, Whelan NC, Pinard CL, Alcalá FC, Wolfe KC. Optic neuritis caused by canine distemper virus in a Jack Russell terrier. *Can Vet J*, 2011, 52: 398-402.
253. Tvedten H. Appendix II. İçinde:Willard MD, Tvedten H (editörler). *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*, 4<sup>th</sup> Baskı. USA, Saunders, 2004: 417-419.
254. Bresnahan M, Newberne P. Interaction of diet and distemper virus infection on lipid metabolism in the dog. *Br J Exp Pathol*, 1968, 49: 223.
255. Turgut K. Klinik Enzimoloji. İçinde:Turgut K (editör). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, Bahçivanlar Basım Sanayi A. Ş., 2000: 179-201.

256. Turgut K. Endokrin, Metabolik ve Lipid Bozuklukları ve Testleri. İçinde:Turgut K (editör). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., 2000: 416-487.
257. Özkanlar Y. Laboratuvar Değerler ve Sonuçların Yorumlanması. İçinde:Özkanlar Y (editör). *Küçük Hayvan Medikal Ayırıcı Tanı Bir Liste Kitabı*, 1. Baskı Baskı. Malatya, Medipres, 2016: 263-301.
258. Lin CC, Luu T, Lourenco D, Yeh LT, Lau JY. Absorption, pharmacokinetics and excretion of levovirin in rats, dogs and cynomolgus monkeys. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 93-99.
259. <http://www.pet-informed-veterinary-advice-online.com/canine-distemper.html>. Erişim Tarihi: 25 Eylül 2017.
260. Abenavoli L, Mazza M, Almasio PL. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice: The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepat Mon*, 2011, 11: 240-246.
261. Moreira R, Balduino A, Martins H, Reis J, Duarte M, Farias M, Borojevic R. Ribavirin, but not interferon  $\alpha$ -2b, is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int*, 2004, 75: 160-168.
262. Aktas M, Auguste D, Lefebvre HP, Toutain PL, Braun JP. Creatine kinase in the dog: a review. *Vet Res Commun*, 1993, 17: 353-369.
263. Meyer DJ, Harvey JW. *Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis*. Baskı. Philidelphia, W B Saunders and Co, 2004: 157-186.
264. Bakirel U, Gunes S. Value of Cardiac Markers in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *Acta Vet-Beograd*, 2009, 59: 223-229.

265. Ware WA. Cardiovascular System Disorders. İçinde:Nelson RW, Couto CG (editörler). *Small Animal Internal Medicine*, 5<sup>th</sup> Baskı. Canada, Elsevier Mosby, 2014: 141.
266. Bhat AA, Wadhwa DR, Imran S, Chander V. Plasma concentration of creatine kinase-MB isoenzyme in dogs with intestinal form of canine parvovirus-2 infection. *Comp Clin Pathol*, 2014, 23: 665-667.
267. Zhang Q, Tang R, Yuan G. [The treatment effect of ribavirin to hemorrhagic fever with renal syndrome on the kinetics of serum creatine phosphate kinase isoenzyme]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 1999, 13: 266-268.
268. Barsanti JA, Lees GE, Willard MD, Green RA. Urinary disorders. İçinde:Willard MD, Tvedten H (editörler). *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 4<sup>th</sup> Baskı. Saunders, 2004.
269. Jain AB, Egtesad B, Venkataramanan R, Fontes PA, Kashyap R, Dvorchik I, Shakil AO, Kingery L, Fung JJ. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*, 2002, 8: 1007-1013.
270. Mansouri E, Khorsandi L, Moaiedi MZ. Grape Seed Proanthocyanidin Extract Improved some of Biochemical Parameters and Antioxidant Disturbances of Red Blood Cells in Diabetic Rats. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14: 329-334.
271. El-Adawi H, Mohsen MA, Youssef D, El-Sewedy S. Study on the effect of grape seed extract on hypercholesterolemia: prevention and treatment. *Int. J. Pharm*, 2006, 2: 593-600.
272. Del Bas JM, Fernández-Larrea J, Blay M, Ardèvol A, Salvadó MJ, Arola L, Bladé C. Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver

- CYP7A1 and SHP expression in healthy rats. *The FASEB journal*, 2005, 19: 479-481.
273. Bridges K, Beckel N, Sharp C, Stern L. Clinical presentation and management of suspected ribavirin toxicosis in a dog. *Can Vet J*, 2016, 57: 511-513.
274. Caswell JL, Williams KJ. Respiratory System. İçinde:Maxie MG (editör). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 6<sup>th</sup> Baskı. China, Elsevier, 2016: 575.
275. Woo GH, Jho YS, Bak EJ. Canine distemper virus infection in fennec fox (*Vulpes zerda*). *J Vet Med Sci*, 2010, 72: 1075-1079.
276. Motor S, Alp H, Senol S, Pinar N, Motor VK, Kaplan I, Alp A, Gokce C. Comparison of the chronic effects of ribavirin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on pancreatic damage and hepatotoxicity. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7: 1005-1013.
277. Akyuz C, Sehirli AO, Topaloglu U, Ogunc AV, Cetinel S, Sener G. Protective Effects of Proanthocyanidin on Cerulein-induced Acute Pancreatic Inflammation in Rats. *Gastroenterology Res*, 2009, 2: 20-28.
278. Sehata G, Sato H, Ito T, Imaizumi Y, Noro T, Oishi E. Use of quantitative real-time RT-PCR to investigate the correlation between viremia and viral shedding of canine distemper virus, and infection outcomes in experimentally infected dogs. *J Vet Med Sci*, 2015, 77: 851-855.
279. Sidwell RW, Robins RK, Hillyard IW. Ribavirin: an antiviral agent. *Pharmacol Ther*, 1979, 6: 123-146.
280. McCormick JB, Getchell JP, Mitchell SW, Hicks DR. Ribavirin suppresses replication of lymphadenopathy-associated virus in cultures of human adult T lymphocytes. *Lancet*, 1984, 2: 1367-1369.


281. Bodsworth N, Cooper DA. Ribavirin: a role in HIV infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1990, 3: 893-895.
282. Chan AH, Partovi N, Ensom MH. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C--a critical review. *Ann Pharmacother*, 2009, 43: 2044-2063.
283. Koh C, Liang TJ. What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C? *Antiviral Res*, 2014, 104: 34-39.
284. Fontanges T, Beorchia S, Douvin C, Delassalle P, Combis J-M, Hanslik B, Jacques J-P, Filoche B, Desmorat H, Chandelier C. Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroentérol Clin Biol*, 2007, 31: 566-572.
285. Weiss RC, Oostromram T. Inhibitory Effects of Ribavirin Alone or Combined with Human Alpha-Interferon on Feline Infectious Peritonitis Virus-Replication In vitro. *Vet Microbiol*, 1989, 20: 255-265.
286. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, Elliott LH, Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*, 1986, 314: 20-26.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p><b>Adı Soyadı:</b> Şükrü DEĞİRMENÇAY <b>Doğum tarihi:</b> 23.08.1990 <b>Doğum yeri:</b> Sarayönü <b>Medeni hali:</b> Evli <b>Uyruğu:</b> T.C. <b>Adres:</b> Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM <b>Tel:</b> 0442 231 71 56 <b>Faks:</b> - <b>E-mail:</b> s.degirmencay@atauni.edu.tr</p>
Eğitim
<p><b>Lise:</b> Erzurum Anadolu Lisesi (2004-2008) <b>Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2008-2013) <b>Yüksek lisans:</b> - - <b>Doktora:</b> Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2013-)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p><b>İngilizce:</b> YDS 78.75, Ekim 2016)</p> <hr/> <p><b>Almanca:</b> -</p> <hr/> <p><b>Rusça:</b> -</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>.....</p> <p>.....</p>
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>.....</p> <p>.....</p>

## EK-2. HASTA TAKİP FORMU



**HASTA KAYIT FORMU**

Hastanın Adı \_\_\_\_\_ Sahibini Adı Soyadı \_\_\_\_\_ Dosya No \_\_\_\_\_  
Yaşı \_\_\_\_\_ Adresi \_\_\_\_\_  
Cinsiyeti \_\_\_\_\_  
Türü \_\_\_\_\_ Telefon No \_\_\_\_\_  
ırkı \_\_\_\_\_ E.mail \_\_\_\_\_ Tarih / / 20

**ANAMNEZ BİLGİLERİ**

Aşı Durumu:	Antiparaziter kullanımı:	Hastalık ne zaman başladı?
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

**KLİNİK BULGULAR (TÖ)**

<p>T: R: P: W: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah diğer günlere kıyasla: Arttı ___ Azaldı ___ Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı:</p>	<p><b>Göz problemleri</b> (blefarospazm, fotofobi, konjunktivitis üveitis, koryoretinitis, KCS, keratit, optik nörit, körlük, kornea ülseri):</p> <p><b>Diş problemleri:</b> (enamel ve dentin hipoplazi):</p> <p><b>Deri problemleri:</b> Ayak tabanlarında hiperkeratoz: Planum nasale'de hiperkeratoz: Karın bölgesinde püstüle kadar ilerleyen deri kalınlaşması:</p> <p><b>Sekonder/Oportünistik enfeksiyonlar:</b> Bordetellosis: Toxoplasmosis: Salmonellosis: Nocardiosis: Demodocosis:</p> <p><b>Topallık, ağrı (metafizal osteosklerozis):</b> <b>Nefroz, nefritis, vaginitis, balonopostitis:</b></p>														
<p><b>Sinir Sistemi Muayenesi</b> Kornea refleksi: Pupilla refleksi: Patella refleksi: Pedal refleksi: Anal refleksi: Deri refleksi: Kulak refleksi: Kuyruk refleksi: Hafif depresyon (çevresiyle pek ilgilenmez, sakin bir şekilde oturur): Orta depresyon (uyuklar, başı düşük, yorgun görünüşte, yürütülmek istendiğinde sallantılı bir şekilde yürür, hareketleri yavaş ve ağır): Şiddetli depresyon (tam uyku, uyandırılmaya çalışılsa güç uyanır): Temas, Görme, İşitme duyarlılığı:</p>	<p><b>Eksitasyon:</b> <b>Kasılmalar: (Tonik, Klonik, Spastik, Epileptoid)</b> <b>Tik:</b> Trismus: Ortotonus: <b>Opistotonus: Plörotonus: Risus sardonikus:</b> <b>Tetraparezis: Myoclonus: Vestibular bozuk:</b> <b>Nistagmus: Fasial felç: Ç/T yön. kafa sallama</b> <b>İstem dışı titreme: İleme: Dönme: Korku:</b></p> <table border="1"><tr><td>Foto:</td><td>Yapılan Uygulamalar:</td></tr><tr><td>Edta:</td><td></td></tr><tr><td>Serum:</td><td></td></tr><tr><td>Nazal swab:</td><td></td></tr><tr><td>Conj. swab:</td><td></td></tr><tr><td>Hemogram:</td><td></td></tr><tr><td>CDV test kiti: Foto:</td><td></td></tr></table>	Foto:	Yapılan Uygulamalar:	Edta:		Serum:		Nazal swab:		Conj. swab:		Hemogram:		CDV test kiti: Foto:	
Foto:	Yapılan Uygulamalar:														
Edta:															
Serum:															
Nazal swab:															
Conj. swab:															
Hemogram:															
CDV test kiti: Foto:															

## EK-2. HASTA TAKİP FORMU (devamı)

<b>T1</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Diğer: Verilen ilaçlar:
<b>T2</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Diğer: Verilen ilaçlar:
<b>T3</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Edta: Serum: Hemogram: Verilen ilaçlar:
<b>T4</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Diğer: Verilen ilaçlar:
<b>T5</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Diğer: Verilen ilaçlar:
<b>T6</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Diğer: Verilen ilaçlar:
<b>T7</b> w: T: R: P: Genel durum: Mukozalar: İştah: Kötü ___ İyi ___ Çok iyi ___ İştah: Arttı: ___ Azaldı ___	Dehidrasyon: Kusma: İshal: Kanlı mı?: Öksürük: Balgam: Burun akıntısı: Tarafı: Kıvamı: Gözyaşı akıntısı: Tarafı: Kıvamı: LF, tonsillit, TB, bronkopnömoni Deri prob: Diş prob: Sinirsel bulgular:	Foto: Yemek: Edta: Serum: Nazal swab: Conj. swab: Hemogram:

## EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700196066  
Konu : HADYЕК Kararı.

11.07.2017

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 28.04.2017 tarihli ve 36643897-000-E.1700128574 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 24.05.2017 tarih ve 4 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 62 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tezi çalışmasının adının, araştırmacıların ve yürütücüsünün de Doç.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ olarak değiştirilip, çalışmanın da Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

**Toplantı Tarihi:** 24.05.2017

**Toplantı Sayısı :** 4

**KARAR N0 62:** Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Yunusemre ÖZKANLAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kliniğinde 16.04.2015 tarih ve 4/87 sayılı kararımızla yürütülen "**Kanin Distemperin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi**" başlıklı doktora tezi çalışmasındaki araştırma yürütücüsü ve araştırmacıların değişikliği ile çalışmasının adının "**Kanin Distemperin Tedavisinde Antiviral Kullanımının Klinik Bulgular, Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler ve Viral Saçılım Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi**" şeklinde değiştirilmesi ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 28.04.2017 tarih ve 36643897-000-E.1700128574 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tezi çalışmasının adının, araştırmacıların ve yürütücüsünün de Doç.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ olarak değiştirilip, çalışmanın da Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum  
Tel: +90 442 2317222  
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#birim=veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KOCA  
Faks: +90 442 2317244  
E-Posta: [vetfak@atauni.edu.tr](mailto:vetfak@atauni.edu.tr)

Kep Adresi: [atauni@hs01.kep.tr](mailto:atauni@hs01.kep.tr)

1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
[www.atauni.edu.tr](http://www.atauni.edu.tr) adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=B57E283

### EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU (devamı)

birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Doç.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ  
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum  
Tel: +90 442 2317222  
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>  
Kep Adresi: [atauni@hs01.kep.tr](mailto:atauni@hs01.kep.tr)

Bilgi: Mehmet KOCA  
Faks: +90 442 2317244  
E-Posta: [vetfak@atauni.edu.tr](mailto:vetfak@atauni.edu.tr)