

# Napredak u liječenju parvoviroze pasa

---

**Golubić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:019588>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIOLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Ana Golubić

Napredak u liječenju parvoviroze pasa

Zagreb, 2024.

Ana Golubić

Odjel za veterinarsko javno zdravstvo i sigurnost hrane

Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom

Predstojnik: izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vladimir Stevanović

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Josipa Habuš
2. izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina
3. izv. prof. dr. sc. Vladimir Stevanović
4. doc. dr. sc. Matko Perharić (zamjena)

Rad sadržava: 44 stranica, 7 tablica, 90 literaturnih navoda

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem mentoru izv.prof.dr.sc. Vladimiru Stevanoviću na pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Također, zahvaljujem svim kolegama i prijateljima koje sam stekla tijekom obrazovanja koji su olakšali i uljepšali ovaj period.*

*Najviše se zahvaljujem roditeljima, sestrama i bratu na svojoj potpori koju su mi pružili tijekom ovih šest godina. Posebna zahvala sestri Emi Klari na svim savjetima i pomoći bez koje bi pisanje ovog diplomskog rada bilo puno teže.*

## POPIS PRILOGA

Tablica 1. Nadoknada kalija.

Tablica 2. Najčešće korišteni antibiotici.

Tablica 3. Antivirusni lijekovi

Tablica 4. Pasivna imunizacija.

Tablica 5. Imunomodulatori

Tablica 6. Pripravci za poticanje hematopoeze.

Tablica 7. Lijekovi za ublažavanje oksidacijskog stresa

## KRATICE

CPV 2 – pseći parvovirus 2 (engl. *canine parvovirus 2*)

CPV 2a – pseći parvovirus 2 podtip a (engl. *canine parvovirus 2a*)

CPV 2b – pseći parvovirus 2 podtip b (engl. *canine parvovirus 2b*)

CPV 2c – pseći parvovirus 2 podtip c (engl. *canine parvovirus 2c*)

TCDI – infektivna doza za kulturu tkiva (engl. *tissue culture infectious dose*)

ELISA – imunoenzimni test (engl. *enzyme linked immunoabsorbent assay*)

PCR – lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*)

NSPUL – nesteroidni protuupalni lijek

CPMA – pseća parvovirusna monoklonska protutijela (engl. *canine parvovirus monoclonal antibody*)

TfR – transferinski receptor

NAC – N-acetilcistein

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

TID – tri puta dnevno (lat. *ter in die*)

SID – jednom dnevno (lat. *semel in die*)

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>2</b>
2.1. Povijest.....	2
2.2. Etiologija.....	2
2.2.1. Klasifikacija virusa .....	2
2.2.2. Proširenost.....	3
2.3. Epizootiologija.....	3
2.3.1. Javno zdravstvo.....	4
2.4. Patogeneza .....	4
2.5. Klinička slika .....	5
2.5.1. Parvovirusni enteritis .....	5
2.5.2. Miokarditis.....	6
2.6. Patoanatomski i patohistološki nalaz.....	6
2.7. Dijagnoza .....	7
2.7.1. Dokaz virusa .....	7
2.7.2. Izolacija virusa.....	8
2.7.3. Slikovna dijagnostika.....	8
2.7.4. Hematološki parametri.....	8
2.7.5. Biokemijski parametri.....	9
2.8. Profilaksa .....	9
2.8.1. Imunost .....	9
2.8.2. Opća profilaksa .....	9
2.8.3. Imunoprofilaksa .....	10
2.9. Ambulantno liječenje .....	10
2.10. Liječenje.....	11
2.10.1. Nadoknada tekućine.....	11
2.10.2. Liječenje šoka .....	11
2.10.3. Nadoknada elektrolita i glukoze .....	12
2.10.4. Nadoknada albumina .....	12
2.10.5. Antimikrobna terapija .....	13
2.10.6. Hranjenje.....	14

2.10.7. Antiemetici.....	14
2.10.8. Analgezija .....	14
2.10.9. Fekalna transplantacija.....	15
2.10.10. Antivirusna terapija.....	15
2.10.11. Pasivna imunizacija.....	19
2.10.12. Imunomodulatori.....	22
2.10.13. Pripravci za poticanje hematopoeze.....	24
2.10.14. Ublažavanje oksidativnog stresa.....	26
2.10.15. Probiotici.....	28
<b>3. RASPRAVA.....</b>	<b>29</b>
<b>4. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>32</b>
<b>5. LITERATURA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. SAŽETAK.....</b>	<b>42</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>44</b>



## 1. UVOD

Pseći protoparvovirus 2 jedan je od najvažnijih virusnih patogena koji u pasa uzrokuje visoki morbiditet i mortalitet, a očituje se hemoragičnim gastroenteritisom i miokarditisom (NANDI i sur., 2019.). Budući da je stariji naziv, pseći parvovirus 2, još uvijek uobičajen u literaturi, koristit će se i u ovom radu.

Na infekciju, najprijemljiviji su štenci u dobi između šest tjedana i šest mjeseci, no obolijevaju i stariji psi. Izražena je i pasminska predispozicija u rottweilera, dobermana, njemačkih ovčara te američkih pit bull terijera (MIRANDA i sur., 2016.). Klinička slika obilježena je povraćanjem, proljevom, anoreksijom, dehidracijom te povišenom tjelesnom temperaturom (MYLONAKIS i sur., 2016.).

Liječenje parvovirusne infekcije obuhvaća potpurnu i simptomatsku terapiju što uključuje tekućinsku i antimikrobnu terapiju te antiemetike. Vrlo korisna se pokazala i fekalna transplantacija (PEREIRA i sur., 2017.). U terapiji se dugo godina koriste i hiperimuni i konvalescentni serum i te monoklonska protutijela (KOTB i AZIZ, 2015.; KIM i sur., 2022.). Napretkom veterinarske medicine i znanosti, za liječenje parvovirusne infekcije pasa postaju dostupni i različiti čimbenici rasta, citokini te antivirusni lijekovi (DUFFY i sur., 2010.; ULAS i sur., 2024.).

Kako se učinkovitost primjene novijih terapeutika zasniva na anegdotalnim podacima, koji vrlo često imaju i dijametralno suprotne zaključke, veterinaru praktičaru je često vrlo teško odrediti najbolji protokol liječenja.

Cilj ovog rada je prikupiti i sažeto prikazati podatke o uspješnosti liječenja novim terapeutima. U radu će biti prikazani i preporučeni protokoli liječenja s kritičkim osvrtom. Ovo bi značajno moglo unaprijediti i olakšati liječenje parvoviroze pasa.

## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Povijest

Pseći parvovirus 2 (engl. *Canine parvovirus 2* - CPV 2) pojavio se u populaciji pasa 1970. te se proširio širom svijeta u roku od dvije godine (ZAHHER, 2018.). Izazvao je visok morbiditet od 100 % te visok mortalitet od 10 % kod odraslih pasa i 91 % kod štenaca (NANDI i sur., 2019.). Podrijetlo virusa nije poznato, ali se pretpostavlja da potječe od mačjeg ili nekog drugog bliskog parvovirusa (POLLOCK i COYNE, 1993.). Godine 1979. i 1980. nova varijanta CPV-2 opisana je u nekoliko različitih zemalja i nazvana pseći parvovirus tip 2a (CPV-2a). Tijekom 1980. virus nastavlja mutirati te se pojavljuje novi soj, pseći parvovirus tip 2b (CPV-2b). Nove varijante virusa zamijenile su CPV-2 i nastavile kružiti svijetom do danas (OGBU i sur., 2019.). U posljednja dva desetljeća pojavio se novi soj virusa, CPV-2c, koji je prvi put otkriven u Italiji 2000. godine, a zatim u Španjolskoj, Vijetnamu, Njemačkoj i drugim zemljama. CPV-2c vrlo je virulentan s visokom stopom mortaliteta te brzim uginućem (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.). U Hrvatskoj najzastupljeniji podtip je CPV-2c, nakon kojeg slijedi CPV-2a, te na kraju CPV-2b (MILJAN, 2017.).

### 2.2. Etiologija

Pseći parvovirus 2 je mali virus sačinjen od jednolančane deoksiribonukleinske kiseline (DNK) s ikozaedralnom simetrijom kapside (DECARO i BUONAVOGLIA, 2012.). Njegov genom sadrži oko 5000 nukleotida (ZAHHER, 2018.). Parvovirusi su stabilni u okolišu (MUZCYCKA i BERNS, 2001.). U okolišu može preživjeti više od šest mjeseci, što omogućuje prijenos na velike udaljenosti (KHATRI i sur., 2017.). Otporan je na toplinu, hladnoću i isušivanje (ZAHHER, 2018.). Otporan je na deterdžente, alkohol i mnoge dezinficijense (OGBU i sur., 2019.).

#### 2.2.1. Klasifikacija virusa

Virusi porodice *Parvoviridae* svrstani su u dvije podporodice, *Parvovirinae* i *Densovirinae*, a razvrstani su na temelju svoje sposobnosti da inficiraju kralježnjake ili beskralježnjake. Virusi podporodice *Parvovirinae* inficiraju sisavce, ptice i gmazove. Protoparvovirus mesojeda 1

obuhvaća viruse psećeg i mačjeg parvovirusa koji su svrstani u rod *Protoparvovirus* (COTMORE i sur, 2019.).

### 2.2.2. Proširenost

U Europi je CPV-2c raširen u Italiji, Njemačkoj i Portugalu, dok je CPV-2a najzastupljeniji u Belgiji. U Ujedinjenom Kraljevstvu, Njemačkoj i Italiji sojevi CPV-2b ili CPV-2c zamijenili su CPV-2a (DECARO i sur., 2007.). U Sjedinjenim Američkim Državama 80 % izoliranih sojeva CPV-a pripada CPV-2b, dok je u Europi češći CPV-2a (DE MARI i sur., 2003.). U Hrvatskoj zastupljenost podtipa CPV-2c je 59 %, dok je podtipa CPV-2a 23 % (MILJAN, 2017.).

### 2.3. Epizootiologija

Parvoviroza je visoko kontagiozna zarazna bolest (APPEL i sur., 1979.). Prirodna infekcija parvovirusom pojavljuje se u domaćih pasa, kojota, vuka, šumske lisice te ostalih životinja iz porodice *Canidae* (TRUYEN i sur., 1996.). U početku izbijanja bolesti, morbiditet i mortalitet bili su visoki te je većina pasa pokazivala kliničke znakove. Danas se takva izbijanja više ne događaju te se bolest uglavnom pojavljuje u štenaca (POLLOCK i COYNE, 1993.).

Infekcija nužno ne rezultira i pojavom kliničkih znakova, pogotovo u prisutnosti maternalnih protutijela. Pri pojavi kliničkih znakova, bolest je najjače izražena u mladim pasa. CPV 2 je vrlo kontagiozan te se većina prirodnih infekcija događa nakon kontakta sa zaraženim fecesom. Virus se prenosi i indirektnim kontaktom sa zaraženim predmetima, ljudima, insektima i glodavcima. Inkubacijski period traje između sedam i 14 dana (GREEN i DECARO, 2011.). Enzoootije parvovirusa javljaju se u divljih kanida i u velikim čoporima (POLLOCK i COYNE, 1993.).

Dobna predispozicija izražena je u štenaca između šest tjedana i šest mjeseci. Pasmenska predispozicija izražena je u Rottweilera, Dobermana, američkih staford terijera i njemačkih ovčara (MIRANDA i sur., 2016.). Mješanci su manje osjetljivi na infekciju u odnosu na čistokrvne pasmine (ZAHHER, 2018.).

Većina je odraslih pasa imuna na bolest, ili kao rezultat infekcije i preboljenja ili kao rezultat vakcinacije. Štenci su prvih nekoliko tjedana života zaštićeni maternalnim protutijelima

stoga se bolest više ne pojavljuje u neonatalnih životinja (POLLOCK i COYNE, 1993.). Psi svih pasmina i starosti mogu se inficirati virusom (NANDI i KUMAR, 2010.).

Čimbenici koji povećavaju predispoziciju štenaca za infekciju su manjak maternalnih protutijela, prisutnost unutrašnjih parazita, prenapučenost, nehigijenski uvjeti držanja te stres (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.). Unatoč procijepljenosti kućnih ljubimaca, necijepljeni psi lugalice bez kliničkih znakova ostaju nositelji virusa i izvor zaraze drugim prijemljivim životinjama (NANDI i sur., 2019.). Pojavnost virusa veća je u skloništima za pse, trgovinama za kućne ljubimce te u uzgajivačnicama pasa. Psi koji su ograničeni na svoje dvorište te zbog toga nisu u kontaktu s drugim psima imaju manju šansu zaraze (NANDI i KUMAR, 2010.).

### 2.3.1. Javno zdravstvo

Do sada nema dokaza da bolest ima javno zdravstveni značaj. Ljudi mogu sudjelovati u pasivnom transportu virusa između pasa (GREEN i DECARO, 2011.).

### 2.4. Patogeneza

Minimalna doza potrebna za infekciju nije poznata, ali se pretpostavlja da je niska, nekoliko stotina infektivne doze za kulture tkiva (engl. *tissue culture infectious dose*-TCID). S druge strane životinje u okoliš fecesom izlučuju velike količine virusa do 100 bilijuna TCID<sub>50</sub> po gramu fecesa (POLLOCK i COYNE, 1993.).

CPV 2 u organizam ulazi putem oronazalne sluznice nakon kontakta s kontaminiranim fecesom (DECARO i BUONAVOGLIA, 2012.). Primarno umnažanje virusa odvija se u limfatičnom tkivu orofarinksa nakon čega uslijedi viremija (GREEN i DECARO, 2011.). Rana infekcija limfnog tkiva uzrokuje limfopeniju koja prethodi intestinalnoj infekciji i kliničkim znakovima oboljenja gastrointestinalnog sustava (OGBU i sur., 2019.). Viremija nastaje jedan do pet dana nakon infekcije (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.). Pseći parvovirus 2 se umnaža u germinativnom epitelu uzrokujući propadanje epitela te dolazi do skraćivanja crijevnih resica koje više ne mogu apsorbirati hranjive tvari s posljedičnom pojavom proljeva (NANDI i KUMAR, 2010.). Lezije koje nastaju u organizmu rezultat su replikacije virusa u stanicama koje se brzo dijele stoga se umnažanje odvija u stanicama crijeva, limfoidnom tkivu te stanicama koštane srži. Stanice također moraju posjedovati odgovarajuće receptore što je vidljivo iz činjenice da se virus

ne umnaža u svim brzo dijelećim stanicama (POLLOCK i COYNE, 1993.). CPV-2 uništava prekursore cirkulirajućih leukocita i limfatičnog tkiva zbog čega može doći do razvoja neutropenije i limfopenije (POLLOCK, 1982.).

Sekundarne bakterijske infekcije gram-negativnim i anaerobnim bakterijama javljaju se kao dodatne komplikacije povezane s oštećenjem crijeva, bakterijemijom i endotoksemijom (GREEN i DECARO, 2011.). U pasa kod kojih se razvije bakterijemija iz krvi su do sada izolirane bakterije: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, koagulaza negativni stafilokok i nehemolitički streptokok skupine B (SUNGHAN i sur., 2019.).

Imunosni sustav brzo odgovara na infekciju stoga se cirkulirajuća protutijela uobičajeno mogu dokazati pri pojavi kliničkih znakova. Brzina imunskog odgovora važna je u prosuđivanju kliničkog očitovanja bolesti. Životinje koje mogu ograničiti trajanje viremije imaju blaže slučajeve bolesti kao i veću šansu za oporavak. Ako psi prežive akutnu fazu bolesti oporavak probavnog sustava je brz i potpun (POLLOCK i COYNE, 1993.). Smrt može nastupiti iz dva razloga: šoka zbog jake dehidracije posljedično proljevu i povraćanju ili gubitka funkcije crijevne barijere što dovodi do bakterijemije (NANDI i KUMAR, 2010.).

## 2.5. Klinička slika

Infekcija varira od inaparentne do akutne fatalne bolesti. Klinički znakovi parvoviroze u pasa očituju se kao enteritis, neurološki klinički znakovi ili kongestivno zatajenje srca (MYLONAKIS i sur., 2016.). Jačina kliničkih znakova ovisi o starosti pasa, prisutnosti maternalnih protutijela, odgovoru imunskog sustava i virulenciji virusnog soja. Poremećeno je i opće stanje životinje što se očituje depresijom, letargijom i gubitkom apetita (PATEL i sur., 2022.).

### 2.5.1. Parvovirusni enteritis

Klinički znakovi enteritisa očituju se četiri do pet dana nakon izloženosti virusu (POLLOCK i COYNE, 1993.). Dolazi do pojave proljeva, povraćanja, letargije, dehidracije, vrućice, slabosti i boli u abdomenu. Može doći i do razvoja sindroma sustavnog upalnog odgovora (MYLONAKIS i sur., 2016.). Kao posljedica gubitka tekućine može se razviti i hipovolemijski šok, dok zbog oštećenja gastrointestinalnog sustava dolazi do bakterijske translokacije i sepe (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.).

### 2.5.2. Miokarditis

Miokarditis se javlja u štenaca mlađih od tri mjeseca starosti. Zahvaća cijelo leglo. Većina pasa umire od zatajenja srca do dobi od osam tjedana, dok preživjeli štenci mogu uginuti i godinama nakon preboljenja kao posljedica nastalih patoloških promjena. Ponekad dolazi do uginuća bez prethodnih kliničkih znakova (NANDI i KUMAR, 2010.). Plućna hipertenzija i dilatacija srca često su posljedica odgođenog uginuća smrti (NANDI i KUMAR, 2010.). Pojava miokarditisa u štenaca danas nije česta zbog cijepljenja kuja te posljedične zaštite štenaca maternalnim protutijelima (LI i HUMM, 2014.).

### 2.6. Patoanatomski i patohistološki nalaz

Makroskopske promjene vrlo su varijabilne i nespecifične (NANDI i KUMAR, 2010.). Na razudbi, lešine su slabe i dehidrirane. Skeletni mišići su atrofirani. U peritonealnoj šupljini može se nalaziti tekućina. Jetra je povećana, edematozna i blijeda. Slezena je povećana, a javiti se može i kongestija. U želudcu se razvija proliferativni hemoragički gastritis, a sluznica je zadebljana (BEHERA i sur., 2014.). Kod blažih oblika bolesti teško je razlikovati promjene probavnog sustava od drugih bolesti. Na Peyerovim pločama, mezenterijalnim limfnim čvorovima, timusu i slezeni vidljive su nekrotične promjene (MEUNIER i sur., 1985.). U lumenu želudca i crijeva nalazi se tamni, krvavi ili vodenasti sadržaj. Sluznica jejunuma i ileuma je zadebljala (ROBINSON i sur., 1980.).

Makroskopske promjene vezane uz miokarditis uključuju i povećanje srca s proširenošću lijeve pretkljetke i kljetke. Tekućina može biti prisutna u grkljanu i dušniku. Štenci mogu uginuti od dekompenzacije kroničnog zatajenja lijeve strane srca tjednima ili mjesecima nakon bolesti.

Histološki nalaz pokazuje nesupurativni miokarditis s limfocitnom infiltracijom. Bazofilne intranuklearne inkluzije također se nazale u stanicama miokarda (WALDVOGEL i sur., 1991.). Intranuklearne virusne inkluzije mikroskopski su vidljive i u epitelnim stanicama probavnog sustava (MATSUI i sur., 1993.). Želučana stijenka infiltrirana je mononuklearnim stanicama (BEHERA i sur., 2014.).

## 2.7. Dijagnoza

Na bolest se može posumnjati na temelju dobi pacijenta (mlađi od 24 tjedana), prema kliničkim znakovima te prema cijepljenom statusu (NANDI i sur., 2008.). Brza dijagnostika posebno je važna u skloništima i uzgajivačnicama pasa kako bi se inficirani psi što prije odvojili od bolesnih te na takav način spriječilo daljnje širenje bolesti (VAKILI i sur., 2014.).

### 2.7.1. Dokaz virusa

Brzi imunoenzimski test (engl. *enzyme linked immunoabsorbent assay* - ELISA) dokazuje prisutnost virusa u izmetu i često se primjenjuje u ambulantama (NANDI i KUMAR, 2010.). Ovaj test relativno je visoko osjetljiv i specifičan (WANNER i sur., 2003.). Virus se u fecesu može dokazati deset do dvanaest dana nakon infekcije (POLLOCK i COYNE, 1993.). Negativan rezultat testa stoga ne isključuje mogućnost parvoviroze te je potrebno dodatno napraviti lančanu reakciju polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*-PCR). Pozitivan rezultat testa može biti potvrda infekcije ili se može javiti četiri do osam dana nakon cijepljenja (GREEN i DECARO, 2011.). Osim ELISA testa, imunokromatografski test također je komercijalno dostupan te se jednako tako koristi za detekciju antigena u izmetu. Osjetljivost imunokromatografskog testa je 66 % dok mu je specifičnost manja u usporedbi s PCR testom (VAKILI i sur., 2014.).

Za dokaz parvovirusa razvijen je i hemaglutinacijski test. Osjetljivost ovog testa malo je viša od ELISA antigenskog testa dok mu je specifičnost manja jer postoji mogućnost reakcije s drugim hemaglutinirajućim virusima koji se nalaze u fecesu poput reovirusa, virusa štenecaka, koronavirusa i drugih (GREEN i DECARO, 2011.).

U današnje vrijeme molekularne su metode najzastupljenije u dijagnostici parvovirusa. Lančana reakcija polimerazom koristi se za dokaz virusnog DNK u dijagnostici bolesti. PCR metoda u stvarnom vremenu je kvantitativna metoda s pomoću koje se može odrediti i količina DNK (NANDI i KUMAR, 2010.). Osjetljivost PCR testa u dijagnozi parvoviroze je 100 % (VAKILI i sur., 2014.).

Protutijela za CPV-2 mogu se odrediti s pomoću inhibicije hemaglutinacije ili ELISA testa. Psi mogu biti seropozitivni kao posljedica subkliničkih infekcija, cijepljenja ili zbog prisutnosti

maternalnih protutijela zbog čega ovi testovi nisu pouzdani u dijagnostici (MYLONAKIS i sur., 2016.).

Pseći parvovirus 2 može se dokazati u izmetu i elektronskim mikroskopom. Ovaj način dijagnostike u usporedbi s drugima, manje je osjetljiv te skuplji stoga se ne koristi rutinski (NANDI i sur., 2019.). U periodu između trećeg i devetoga dana infekcije, virus se očekuje u velikim količinama u izmetu stoga je ovo najbolje vrijeme za uzimanje uzoraka. Ova metoda zahtjeva velike količine virusa u izmetu kako bi rezultat bio pozitivan (MINAKSHI i sur., 2016.).

#### 2.7.2. Izolacija virusa

Parvovirus se može izdvajati na velikom broju primarnih staničnih kultura. Virus u inficiranim stanicama stvara specifične citopatogene promjene kao što su prisutnost intranuklearnih inkluzijskih tjelešaca, odvajanje i zaokruživanje stanica. Ovaj proces zahtijeva puno vremena i laboratorij s iskusnim osobljem, a sama metoda je manje osjetljiva (MINAKSHI i sur., 2016.).

#### 2.7.3. Slikovna dijagnostika

Na slikovnoj dijagnostici ne postoje specifični znakovi vezani za parvovirozu pasa osim onih koji su povezani uz gastroenteritis. Znakovi koji se smatraju indikativnim za CPV 2 su: slobodna tekućina u tjelesnim šupljinama, atonična tanka i debela crijeva, stanjivanje slojeva ili nejasne granice slojeva duodenuma i jejunuma te hiperehogenost duodenalne ili jejunalne sluznice (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.).

#### 2.7.4. Hematološki parametri

Koncentracija hemoglobina u bolesnih pasa smanjena je posljedično oštećenju kapilara crijevnih resica što dovodi do gubitka krvi. Ukupan broj leukocita značajno je niži u odnosu na zdrave pse. U diferencijalnoj krvnoj slici vidljiv je porast udjela neutrofila te pad limfocita i monocita, dok postotak eozinofila ostaje isti (KHARE i sur., 2020.). Povećanje neutrofila pripisuje se sekundarnim bakterijskim infekcijama (BASTAN i sur., 2013.). Hematokrit je također značajno niži u bolesnih pasa (KHARE i sur., 2020.). Pad hematokrita posljedica je gubitka krvi i tekućina zbog povraćanja i proljeva (KUMAR i sur., 2002.). Anemija i leukopenija posljedica su i



citotoksičnog utjecaja virusa na stanice koštane srži i drugih organa limfnog sustava (KHARE i sur., 2020.).

#### 2.7.5. Biokemijski parametri

Koncentracija ukupnih proteina, albumina i globulina značajno je smanjena zbog gubitka serumskih proteina putem oštećenih kapilara crijeva te smanjene apsorpcije zbog oštećenja crijevnih trepetljika (KHARE i sur., 2020.). Dodatno se koncentracija proteina i albumina smanjuje zbog smanjene sinteze što je rezultat negativnog utjecaja proteina akutne faze te smanjenog uzimanja hrane (ALBAZ i sur., 2015.). Povećanje ukupnog bilirubina rezultat je hemolize i oštećenja jetrenih stanica. Povišena je i aktivnost jetrenih enzima, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze. Povišenje aktivnosti ovih enzima može biti posljedica sekundarne hipoksije jetre zbog teške hipovolemije ili apsorpcije toksičnih tvari zbog oslabljene crijevne barijere (KHARE i sur., 2020.).

### 2.8. Profilaksa

#### 2.8.1. Imunost

Pas koji se oporavi od parvoviroze imun je na reinfekciju minimum 20 mjeseci nakon oporavka, a moguće i doživotno (GREEN i DECARO, 2011.).

#### 2.8.2. Opća profilaksa

Održavanje čistoće i dezinfekcija svih površina igraju ključnu ulogu u sprječavanju širenja virusa. Natrijev hipoklorit je efikasan dezinficijens, ali zahtijeva kontakt s površinom od sat vremena kako bi bio učinkovit (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.). Za dezinfekciju se često koristi izbjeljivač razrijeđen s vodom u omjeru 1:30. Iako sunčeva svjetlost i sušenje mogu imati određeni učinak, nije moguće potpuno dezinficirati tlo i travu (NANDI i KUMAR, 2010.). Bez obzira na cijepljenje, vlasnici bi trebali smanjiti izloženost štenaca mlađih od 20 mjeseci virusu, a veterinari bi trebali naglasiti da nijedan protokol cijepljenja ne može otkloniti rizik od infekcije (POLLOCK i COYNE, 1990.).

### 2.8.3. Imunoprofilaksa

Cijepni protokoli su najučinkovitiji i ekonomski isplativi načini kontrole bolesti i zaštite štenaca (NANDI i sur., 2019.). Imunizacijski protokoli ključni su u prevenciji bolesti. Štenci dobivaju oko 90 % svojih zaštitnih protutijela putem kolostruma. Također, štenci primaju određenu količinu protutijela i putem posteljice, što ih čini imunima na infekcije nekoliko tjedana bez unosa kolostruma. Količina protutijela koju dobivaju štenci povezana je s veličinom legla i količinom dostupnog kolostruma (GODDARD i LEISEWITZ, 2010.).

Danas se inaktivirana cjepiva sve više zamjenjuju atenuiranim. Većina živih atenuiranih sojeva replicira se u crijevima i izlučuje fecesom, s malim rizikom povratka virulencije i izazivanja bolesti (GREEN i DECARO, 2011.). Prva doza cjepiva obično se primjenjuje u dobi od šest do osam tjedana, a sljedeće dvije doze daju se u razmacima od dva do četiri tjedna. Treća doza daje se kada pas navrší 16 tjedana ili više (TABARY, 2020.).

U skloništima se često primjenjuju stroži cijepni protokoli. Štenci se mogu cijepiti odmah po dolasku u sklonište, ako su stariji od četiri tjedna. Revakcinacija se može ponavljati svaka dva do tri tjedna sve do dobi od 20 tjedana. Za pse starije od 16 do 20 tjedana, primovakcinacija se primjenjuje odmah nakon dolaska u sklonište, a revakcinacija se obavlja za dva tjedna (TABARY, 2020.).

### 2.9. Ambulantno liječenje

Jedini pacijenti koji bi mogli biti kandidati za ambulantno liječenje parvoviroze su oni koji pokazuju znakove povraćanja i proljeva, ali nemaju druge ozbiljne znakove (POLLOCK i COYNE, 1993.). Ostali pacijenti zahtijevaju hospitalizaciju. Ambulantno liječenje parvoviroze može uključivati subkutanu primjenu kristaloidnih otopina, maropitant za mučninu, cefovecin, sukralfat, pirantel, suplementaciju kalorija, amoksicilin ili metronidazol, suplementaciju vitamina i probiotike. Prema retrospektivnom istraživanju, mortalitet u ambulantnom liječenju bio je 25 %. Primijećeno je da su životinje koje su primale suplementaciju kalorija imale niži mortalitet. Međutim, važno je napomenuti da je ovaj tip liječenja prikladan samo kada je financijski jedina opcija (SARPONG i sur., 2017.).

## 2.10. Liječenje

Liječenje parvovirusa u pasa bazira se na simptomatskoj terapiji što uključuje nadoknadu tekućine, ispravljanje neravnoteže elektrolita te sprječavanje nastanka sekundarnih bakterijskih infekcija (GREEN i DECARO, 2011.). Prema kliničkim znakovima treba odrediti način liječenja. Ako pas povraća i ima proljev bez drugih kliničkih znakova može se liječiti od kuće. Životinje koje uz probavne kliničke znakove imaju i povišenu tjelesnu temperaturu, abdominalnu bol, dehidraciju, tešku depresiju te krv u izmetu ili ispodvraćanom sadržaju treba hitno hospitalizirati (POLLOCK i COYNE, 1993.).

Tekućinska terapija treba se primjenjivati dokle god životinja povraća ili ima proljev. Hipoglikemija i hipokalemija najčešće su prisutne te se također ispravljaju tijekom tekućinske terapije. Antimikrobna terapija preporučuje se zbog narušene funkcije crijevne barijere te periferne neutropenije koje zajedno povećavaju rizik od nastanka sepse. Antiemetici se koriste u svrhu sprječavanja dodatnog gubitka tekućina. Hranu i vodu se ne preporučuje uskratiti jer se pokazalo da hranjenje već prvog dana bolesti skraćuje vrijeme oporavka (GREEN i DECARO, 2011.). Unatoč napretku u potpornoj terapiji značajno povećanje uspješnosti liječenja parvoviroze pasa nije zabilježeno (DUFFY i sur., 2010.).

### 2.10.1. Nadoknada tekućine

Balansirana elektrolitna tekućinska terapija (poput Ringerove otopine) koristi se za nadoknadu tekućina i trenutnih gubitaka. Idealno se primjenjuju intravenski. Subkutano ili intraperitonealno primijenjene tekućine nisu efikasne (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Nadoknada tekućine obuhvaća potrebe održavanja (40 do 60 mL/kg), ispravljanje trenutnih deficita tekućine te procijenjenih trenutnih gubitaka (DAVIS i sur., 2013.).

### 2.10.2. Liječenje šoka

Kristaloidni bolusi (10 ml/kg ili 20 ml/kg kroz 10 do 20 min) u pacijenata u šoku koriste se za poboljšanje periferne perfuzije. Ako kristaloidni bolusi ne poboljšaju stanje perfuzije koriste se koloidni bolusi (4 ml/kg do 5 ml/kg kroz 10 do 30 min). Nakon ispravljanja hipovolemije, kristaloidi se koriste u dozama za ispravljanje dehidracije i nadoknadu trenutnih gubitaka. U

slučaju anemije i hipoproteinemije transfuzija pune krvi, plazme ili eritrocita je indicirana (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Transfuzija eritrocita u dozi od 10 mL/kg davana intravenski tijekom četiri do šest sati povećat će hematokrit za otprilike 10 %. Odluku o davanju transfuzije treba donijeti na temelju kliničkog stanja. Administracija plazme također je indicirana i u pacijenata s hipokoagulabilnosti kao posljedica diseminirane intravenske koagulopatije (PRITTIE, 2004.).

### 2.10.3. Nadoknada elektrolita i glukoze

Hipokalemija i hipoglikemija često su prisutne zbog povraćanja i anoreksije te se tekućinska terapija u tim slučajevima treba sadržavati i kalij i glukozu (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Koncentracija kalijeva klorida koji pas treba primiti mora se odrediti prema krvnim nalazima s obzirom na to da primjena doze veće od 0,5 mEq/kg/hr može utjecati na normalnu funkciju srca. Nadoknada kalija prema njegovim serumskim koncentracijama navedena je u Tablici 1. Intravenska suplementacija 2,5 do 5 % dekstroze potrebna je u slučaju hipoglikemije (PRITTIE, 2004.).

Tablica 8. Nadoknada kalija. Prilagođeno iz LÓPEZ QUINTANA, 2016.

HIPOKALEMIJA	MEQ/KG U 24 H	KOLIČINA K (MEQ/L)
BLAGA (3.0–3.4)	2-3	30
UMJERENA (2.5–2.9)	3-5	40
TEŠKA (2.0–2.4)	5-10	60

### 2.10.4. Nadoknada albumina

Škrobne otopine koriste se za ispravljanje hipoalbuminemije te je njihova primjena preporučena kada koncentracija albumina padne ispod 15 g/L (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Transfuzija plazme može se koristiti s ciljem podizanja ukupnih protein i albumina, no velika količina plazme potrebna je da se to postigne (22,5 mL/kg plazme podići će koncentraciju albumina za 0,5 g/dL). Albumini su jedni od najvažnijih proteina u tijelu jer održavaju onkotski tlak. Zamjena albumina u veterinarskoj medicini teška je te dok se ne provedu dodatna istraživanja,

sadašnja preporuka je održavanje koncentracije albumina upotrebom svježe smrznute plazme (MAZZAFERRO i sur., 2002.).

#### 2.10.5. Antimikrobna terapija

Antimikrobna terapija koristi se za kontrolu bakterijske translokacije. Cefalosporini se koriste u afebrilnih pacijenata, dok se antibiotici koji pokrivaju četiri kvadranta (npr. amoksicilin ili cefalosporin u kombinaciji s metronidazolom) preporučuju za febrilne pacijente ili pacijente sa značajnom neutropenijom (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Intravenski put primijene antibiotika u parvovirusnih pacijenata poželjniji je u odnosu na oralni put primijene s obzirom na to da zbog povraćanja, usporenog pražnjenja želudca i promijenjene gastrointestinalne mikroflore može doći do smanjene apsorpcije lijekova. Kombinacija beta laktamskih antibiotika (ampicilin 22 mg/kg tri puta dnevno (lat. *ter in die*-TID) intravenski) s aminoglikozidima (gentamicin 6 mg/kg jednom dnevno (lat. *semel in die*-SID) intravenski) ili enrofloksacinom (5 mg/kg iv SID) uspješno štiti od gram-negativnih i anaerobnih bakterija koje mogu translocirati iz probavnog sustava. Aminoglikozidi mogu oštetiti bubrege stoga se smiju koristiti samo u dobro rehidriranih pacijenata, dok je enrofloksacin povezan s oštećenjem hrskavica u mladim pasa i štenaca koji rastu (PRITTIE, 2004.). Multirezistentne bakterije izolirane su iz krvi bolesnih pasa stoga se preporučuje napraviti hemokulturu i antibiogram kako bi se izgledi za preživljavanje maksimalno povećali (SUNGHAN i sur., 2019.). Kombinacija ampicilina i gentamicina koristi se u težim slučajevima kada je prisutna i neutropenija. Metronidazol je učinkovit protiv anaerobnih bakterija te se primjenjuje u kombinaciji s drugim antibioticima za pokrivanje šireg spektra patogena (SCHIRÒ i sur., 2022.). Doze, način te učestalost primjene najčešće korištenih antibiotika prikazane su u Tablici 2.

Tablica 9. Najčešće korišteni antibiotici. Prilagođeno iz MAZZAFERRO, 2020.

ANTIBIOTIK	DOZA (MG/KG)	PUT PRIMJENE	UČESTALOST
AMPICILIN	20-40	Intravenski	Svakih osam sati
CEFOVECIN	8	Subkutano	Jednokratno
CEFOKSITIN	20-30	Intravenski	Svakig osam sati
ENFOFLOKSACIN	10	Intravenski	Svaka 24 sata
METRONIDAZOL	10	Intravenski	Svakih osam sati

#### 2.10.6. Hranjenje

Gubitak proteina putem gastrointestinalnog sustava rezultira hipoalbuminemijom koja je povezana s disfunkcijom organa i povećanim mortalitetom (MAZZAFERRO i sur., 2002.). Enteralno hranjenje pomaže u održavanju cjelovitosti sluznice i smanjuje rizik bakterijske translokacije. Hranjenje se može provoditi kroz špricu tj. prisilno hranjenje, nazoezofagelane/nazogastrične sonde ili ezofagostomije. U pacijenata koji ne mogu podnijeti anesteziju izbor je nazoezofagealna sonda. Parenteralno hranjenje može se koristiti u slučaju kada su svi pokušaji enteralnog hranjenja bili bezuspješni (PRITTIE, 2004.). Prehrana tekućom hranom koja je lako probavljiva i bogata hranjivim tvarima ključna je za brži oporavak. Hrana treba biti visoko kalorična kako bi se osigurala potrebna energija za oporavak. Visok udio proteina važan je za podršku imunološkom sustavu i održavanje mišićne mase. Također, hrana treba osigurati adekvatnu ravnotežu tekućine i elektrolita. Vitamini i minerali poput vitamina B kompleksa, vitamina C, cinka i željeza neophodni su za oporavak. (MOHR i sur., 2003.). Dodatno treba osigurati da je udio masti nizak (CADDY i BEXFIELD, 2010.).

#### 2.10.7. Antiemetici

Antiemetici se koriste u svrhu sprječavanja gubitka tekućina, povećavanja apetita u pacijenata s mučninom te smanjivanja neugode životinja. Metoklopramid primijenjen u infuziji vrlo je efikasan u sprječavanju povraćanja te može poboljšati motilitet crijeva ako je ileus prisutan (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Preporučena doza metoklopramida je 0,2 do 0,4 mg/kg intramuskularno ili intravenski kontinuiranom infuzijom 1 do 2 mg/kg/danu (PRITTIE, 2004.). Sigurnost upotrebe maropitanta u štenaca mlađih od osam tjedana je upitna dok pacijentima s hipoalbuminemijom treba dati nižu dozu, a najčešće se doza smanjuje za 50 % (SPENCER i TAPPIN, 2014.).

#### 2.10.8. Analgezija

U slučaju abdominalne boli, preporučuje se upotreba opioidnih analgetika prije NSPUL (nesteroidni protuupalni lijek - NSPUL) zbog dehidracije i kompromitiranosti gastrointestinalnog sustava (SPENCER i TAPPIN, 2014.). Dodatno je upotreba NSPUL kontraindicirana kod

parvoviroze zbog rizika od nastanka gastrointestinalnih ulceracija. Buprenorfin, djelomični agonist opioidnih receptora, najčešće je opioid izbora u kontroli abdominalne boli. Doza buprenorfina koja se koristi je 10 do 20 µg/kg svakih šest sati (CADDY i BEXFIELD, 2010.). Za ublažavanje boli mogu se koristiti i butorfanol (0,1-0,2 mg/kg), metadon (0,1-0,2 mg/kg intravenski svakih šest sat), morfij (0,1-0,2 mg/ kg intravenski, intramuskularno ili subkutano svakih osam sati) ili fentanil (1-5 mg/kg intravenski) (MIA i HASAN, 2021.).

#### 2.10.9. Fekalna transplantacija

Poboljšavanje intestinalne mikroflore od velikog je interesa u liječenju parvoviroze s obzirom na to da dolazi do promjena mikrobioma (PEREIRA i sur., 2017.). Pokušaji korištenja probiotika i prebiotika s ciljem optimizacije mikrobioma u humanoj medicini pokazali su ograničene uspjehe (GOUGH i sur., 2011.). Zbog toga se pozornost, u humanoj kao i u veterinarskoj medicini, okrenula fekalnoj transplantaciji. Ona obuhvaća uzimanje uzorka izmeta iz zdrave životinje i primjenu u bolesnog pacijenta. Postupak je siguran i ne uzrokuje neugodu životinjama. Feces koji se uzima mora biti od zdravog donora koji mora ispuniti određene kriterije: klinički zdrav, hranjen isključivo komercijalnim hranama, urednog cijepnog statusa, redovito provođenje dehelmintizacije te da u zadnjih šest mjeseci nije imao epizode povraćanja ili proljeva kao ni primao antibiotike (CHAITMAN i sur., 2016.). Provedeno je istraživanje kako bi se utvrdila sigurnost i efikasnost primjene fekalne transplantacije na klinički oporavak štenaca oboljelih od parvoviroze. Za postupak, 10 grama fecesa potrebno je razrijediti u 10 mL 0,9 % otopine natrijeva klorida. Nakon miješanja sadržaj se aspirira u špricu od 20 mL. Uretralni kateterom koji se uvodi u anus, mješavina se aplicira u proksimalni rektum. Poželjno je životinju postaviti u položaj da zdjelica bude povišena kako sadržaj ne bi iscurio van. Ovo istraživanje povezalo je fekalnu transplantaciju s bržim oporavkom i skraćivanjem vremena hospitalizacije (PEREIRA i sur., 2017.).

#### 2.10.10. Antivirusna terapija

Upotreba antivirusnih lijekova započela je 1950-ih godina kada su proizvedeni razni spojevi koji imaju mogućnost inhibirati sintezu virusne DNK. Najvažnije značajke koje jedan antivirusni lijek mora imati je inhibicija virusne replikacije bez ometanja funkcije stanica

domaćina (BEAN, 1992.). Ovi lijekovi mogu se podijeliti u nekoliko kategorija: lijekovi koji su usmjereni protiv samog virusa (njegovog genoma ili proteina), lijekovi usmjereni protiv proteina stanica domaćina koje sudjeluju u replikaciji virusa te terapeutici koji poboljšavaju obrambeni mehanizam domaćina (NATHANSON i AHMED, 2007.). Lijekovi se također mogu podijeliti i prema fazi umnažanja virusa koju inhibiraju: inhibitori ulaska, inhibitori razlaganja kapside, inhibitori sinteze virusnih nukleinskih kiselina, inhibitori integracije, inhibitori proteaze te inhibitori otpuštanja. Virusi nukleinske kiseline sintetiziraju s pomoću enzima DNK polimeraze, polimeraze ribonukleinske kiseline te reverzne transkriptaze. Inhibicija ovih enzima moguća je meta antivirusnih lijekova (ANTONELLI i TURRIZIANI, 2012.). Antivirusni lijekovi mogu značajno smanjiti dužinu trajanja virusnih infekcija te smanjiti njihov prijenos. Mogu se koristiti i u profilaktičke svrhe. Jedan od nedostataka ove terapije je njezina visoka cijena zbog čega su ovi lijekovi manje dostupni (STRUBLE i sur., 2023.). Jednako kao i kod bakterija, virusi mogu razviti rezistenciju na lijekove pogotovo kod njihove dugotrajne upotrebe (YIN i sur., 2021.). Ovi pripravci, osim djelovanja na virusnu replikaciju, mogu utjecati i na funkciju stanica te njihova upotreba predstavlja veći rizik od upotrebe antibakterijskih lijekova. Akutna toksičnost može se očitovati kao supresija koštane srži, dok ovi lijekovi mogu imati i imunosupresivni, teratogeni i kancerogeni učinak (SYKES i PAPICH, 2014.).

Posljednjih godina uloga antivirusnih pripravaka u liječenju parvoviroze pasa je tema mnogih istraživanja. Općenito antivirusni lijekovi inhibiraju određene faze u virusnoj replikaciji (ALBAZ i sur., 2015.). Istraživanja su pokazala da njihova upotreba smanjuje težinu kliničkih znakova te povećava uspješnost liječenja (ULAS i sur., 2024.). Unatoč uspješnosti agresivne terapije zbog njezine visoke cijene terapija se ne može provesti što dovodi do smanjenih šansa za preživljavanje. Postoji potreba za lijekom koji će povećati uspješnost liječenja ove bolesti, ali i smanjiti troškove liječenja (SAVIGNY i MACINTIRE, 2010.). Neki od lijekova koji su se pokazali kao potencijalno rješenje su aciklovir, oseltamivir, famciklovir te rekombinirani mačji interferon.

Aciklovir je prvi antivirusni lijek koji se koristio za liječenje herpesviroze (KONDEL i sur. 2019.). Primjena aciklovira u eksperimentalno inficiranih životinja spriječila je pojavu virusnih čestica u fecesu. U pasa terapiраниh ovim lijekom također se nisu pojavile vrućica, povraćanje, dehidracija i proljev dok se kod netretiranih pasa ovi znakovi javljaju od drugog dana infekcije. Psi su primali 20 mg/kg aciklovira intravenski svakih osam sati tijekom pet dana. Ograničavajući



čimbenik šire upotrebe ovog lijeka njegova je visoka cijena (ALBAZ i sur., 2015.). Dodatno se pokazalo da aciklovir ima potencijalni imunosupresivni utjecaj zbog čega psi mogu biti podložni sekundarnim infekcijama (WAQAS i sur., 2021.).

Famciklovir se koristi za liječenje herpesviroze u mačaka i, zbog svog metabolizma i farmakokinetičkih svojstava, siguran je za uporabu kod pasa. U istraživanju, trećeg dana liječenja famciklovirom došlo je do pogoršanja kliničkih znakova, no unatoč tome, stopa preživljavanja bila je viša u usporedbi sa standardnom terapijom. Doza famciklovira korištena kod pasa iznosila je 40 mg/kg oralno svakih 12 sati tijekom pet dana. Ukupni broj leukocita povećao se kod tretiranih pasa (ULAS i sur., 2024.).

Oseltamivir je inhibitor neuraminidaze koji je izvorno razvijen za liječenje gripe kod ljudi (SAVIGNY i MACINTIRE, 2010.). Za razliku od virusa gripe, umnažanje parvovirusa ne ovisi o neuraminidazi. Oseltamivir smanjuje propusnost mukoznog sloja epitelnih stanica respiratornog i probavnog sustava za bakterije, čime prevenira bakterijsku translokaciju, endotoksemiju, sepsu, sindrom sustavnog upalnog odgovora i zatajenje organa (ULAS i sur., 2024.).

Anegdotalna izvješća tvrde da je uporaba oseltamivira u veterinarskoj medicini povezana s blažim oblicima bolesti i bržim oporavkom. Istraživanje je provedeno na 35 pasa, od kojih je 19 bilo u skupini tretiranoj oseltamivirom, a 16 u kontrolnoj skupini. Psi su primali 2 mg/kg oseltamivira oralno svakih 12 sati. Česta nuspojava ovog lijeka je povraćanje, stoga se treba razrijediti s vodom u omjeru 1:1. Osim toga, psi su za prevenciju primili klorpromazin 30 do 60 minuta prije oseltamivira.

Istraživanje nije pokazalo značajno smanjenje vremena hospitalizacije, potrebe za dodatnim liječenjem, morbiditeta ili mortaliteta kod tretiranih pasa. Međutim, psi u tretiranoj skupini značajno su dobivali na tjelesnoj težini, dok su psi u kontrolnoj skupini gubili na težini. Dodatno, krvni nalazi pasa u kontrolnoj skupini tijekom četiri dana hospitalizacije pokazali su znatan pad ukupnog broja leukocita, dok tretirana skupina nije imala takav pad. (SAVIGNY i MACINTIRE, 2010.). U drugom istraživanju, uporaba oseltamivira smanjila je ozbiljnost kliničkih znakova i povećala stopu preživljavanja u odnosu na kontrolnu skupinu (ULAS i sur., 2024.). Osim toga, ukupan broj leukocita značajno se povećao kod pasa tretiranih ovim lijekom (SHRUTI i AJAY, 2023.).

ULAS i sur. (2024.) usporedno su ispitali djelovanje rekombinantnog mačjeg interferona, famciklovira i oseltamivira. Životinje su bile podijeljene u četiri skupine, a stope preživljavanja na kraju istraživanja bile su sljedeće: skupina tretirana interferonom 85,7 %, skupina tretirana oseltamivirom 71,4 %, skupina tretirana famciklovirom 71,4 % i kontrolna skupina 57,1 %.

Litijev klorid je potencijalni antivirusni lijek. Provedeno je istraživanje kako bi se ispitala sposobnost litijeva klorida da inhibira replikaciju CPV-a in vitro. Pokazalo se da koncentracije do 60 mM nemaju značajan toksični učinak na F81 kulturu stanica i ne utječu na njihovu morfologiju. Nakon tretmana litijevim kloridom, smanjila se količina virusne DNK i proteina, a istovremeno se poboljšala morfologija stanica. Antivirusni učinak očituje se pri ulasku virusa u stanicu. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio točan mehanizam djelovanja i ispitao učinak litijeva klorida in vivo (ZHOU i sur., 2015.).

RetroMAD1 je komercijalno dostupan proizvod koji sadrži antivirusni protein. RetroMAD1 rekombinirani je protein razvijen iz spoja tri prirodna antivirusna peptida pronađenih u biljkama i životinjama. Sadrži peptide iz organizama rezus makakija (*Macaca mulatta*), gorke dinje (*Momordica charantia*) te lisne gatalinke (*Phyllomedusa sauvagii*) (PERALTA i CHUA, 2020.). Peptid MAP30 pronađen u biljci *Momordica charantia* inhibira translaciju u eukariotskim stanicama putem katalitičke inaktivacije 60s ribosomskih podjedinica (LEE-HUANGL i sur., 1990.). Retrociklin je peptid pronađen u majmunu *Macaca mulatta*. On ima sposobnost prepoznati i vezati površinske molekule koje sadrže ugljikohidrate te tako zaštititi stanice od infekcije (WANG, 2003.). Dermaseptin-S1 izoliran je iz žabe *Phyllomedusa sauvagii* i veže se na kisele komponente ciljanih stanica te tako mijenja propusnost stanica (POUNY i sur., 1992.).

Terapijska doza iznosi 0,6 mg/kg i daje se oralno. U istraživanju je 21 pacijent primao RetroMAD1 dva puta dnevno, pola sata prije obroka, s ukupnom dnevnom dozom od 1,2 mg/kg. Kontrolna skupina imala je 11 pasa. Svi psi su dobivali potpurnu i simptomatsku terapiju. Nakon osam dana terapije, 81 % pasa u tretiranoj skupini se oporavilo, dok se u kontrolnoj skupini oporavilo 55 % pasa. Vrijeme potrebno za oporavak bilo je znatno kraće kod tretiranih pasa (4,9 dana) u odnosu na kontrolnu skupinu (6,5 dana) (PERALTA i CHUA, 2020.). Doze, način te učestalost primjene antivirusnih lijekova prikazane su u Tablici 3.

Tablica 10. Antivirusni lijekovi

PRIPRAVAK	DOZA	UČESTALOST
ACIKLOVIR	20 mg/kg intravenski	Svakih osam sati tijekom pet dana
FAMCIKLOVIR	40 mg/kg oralno	Svakih 12 sati tijekom pet dana
OSELTAMIVIR	2 mg/kg oralno	Svakih 12 sati tijekom pet dana
RETROMAD1	0,6 mg/kg, oralno	Svakih 12 sati tijekom sedam dana

Pseći transferinski receptor (TfR, eng. transferrin receptor), identificiran je kao ključni receptor za infekciju parvovirusom. TfR je membranski glikoprotein tipa dva koji se nalazi na površini stanica i predstavlja homodimer povezan s dvije intramolekularne disulfidne veze. Receptori igraju ključnu ulogu u virusnim infekcijama jer određuju vrsnu specifičnost virusa, njegov tropizam i patogenezu. Blokiranje virusnih receptora česta je strategija u suzbijanju virusnih bolesti, a mnogi antivirusni lijekovi djeluju tako. Istraživanja su pokazala da topivi transferinski receptor može značajno smanjiti infekciju stanica *in vitro* i smanjiti smrtnost kod eksperimentalno zaraženih pasa *in vivo*. TfR učinkovito se veže za CPV 2 i njegove proteine što sprječava infekciju blokiranjem sposobnosti virusa da se veže i uđe u stanicu domaćina. Zauzimanjem mjesta vezivanja virusa sprječava interakciju virusa s njegovim prirodnim receptorima na stanici domaćina čime inhibira početni korak infekcije i replikacije virusa. Mogući nedostaci ove metode su moguća ograničena učinkovitost u uvjetima *in vivo* u usporedbi s *in vitro* uvjetima, izazovi u velikoj proizvodnji i pročišćavanju rekombinantnog sTfR-a te potencijalna imunogenost kod tretiranih životinja (WEN i sur., 2013.).

#### 2.10.11. Pasivna imunizacija

Znanstvena osnova korištenja imune plazme u liječenju parvoviroze je pretpostavka da ona sadrži dovoljno protutijela protiv CPV-a kako bi spriječila ulazak virusa u stanice. U istraživanju provedenom u Coloradu, sedam pasa primilo je 12 mL imune plazme, dok je sedam pasa primilo fiziološku otopinu kao kontrolnu skupinu. Nije zabilježena značajna razlika u kliničkom tijeku bolesti (CADDY, 2014.).

Hiperimuni serum proizvodi se iz plazme životinja imuniziranih određenim antigenom (DA COSTA i sur., 2022.). Komercijalni homologni hiperimuni serum (plazma) za liječenje parvoviroze može se naći na tržištu. Dobiva se plazmaferezom od zdravih pasa hiperimuniziranih protiv CPV-a i *E. coli*. U istraživanju provedenom u kliničkim uvjetima, psi su stabilizirani prije početka terapije hiperimunom plazmom. Psi su primili 10 mL/kg hiperimune plazme stalnom infuzijom kroz dva sata. Šok indeks, koji je omjer otkucaja srca i sistoličkog arterijskog krvnog tlaka, bio je niži kod tretiranih pasa u usporedbi s kontrolnom skupinom 12 i 24 sata nakon terapije. Koncentracija serumskog laktata bila je značajno niža kod tretiranih pasa 24 sata nakon terapije. Svi psi u tretiranoj skupini preživjeli su, dok je jedan pas u kontrolnoj skupini uginuo. Iako nije bilo značajne razlike u vremenu hospitalizacije i stopi preživljavanja, primjena hiperimune plazme povezana je s poboljšanjem kardiovaskularne stabilnosti i perfuzije nakon 24 sata hospitalizacije (ACCIACCA i sur., 2020.).

Za pripremu heterolognog hiperimunog seruma najčešće se koriste konji. U istraživanju, konjima starosti od jedne i pol do dvije godine ubrizgavane su sve veće doze inaktiviranog virusa CPV-a intramuskularno i subkutano jednom tjedno tijekom četiri tjedna. Serum je uzet 14 dana nakon posljednje doze. Administracija anti-CPV 2 hiperimunog seruma dva i jedan dan prije te na dan eksperimentalne infekcije pasa spriječila je pojavu kliničkih znakova. Primjena seruma prvi, drugi i treći dan nakon eksperimentalne infekcije spriječila je progresiju bolesti i olakšala postojeće kliničke znakove. Korištenje seruma u liječenju parvoviroze smanjilo je težinu bolesti, trajanje liječenja, vrijeme hospitalizacije i cijenu liječenja (KOTB i AZIZ, 2015.). Učinkovitost hiperimunih seruma ovisi o procesu proizvodnje te individualnom odgovoru životinje stoga ne postoji jamstvo da će pružiti potpunu zaštitu ili izlječenje. Sama proizvodnja je vrlo složena te skupa zbog čega je upotreba hiperimunih seruma limitirana u širokoj primjeni (DA COSTA i sur., 2022.). Prilikom primijene ove terapije može doći i do nuspojava poput anafilaktičkih reakcija koje mogu predstavljati značajan rizik za liječene životinje (KOTB i AZIZ, 2015.).

Feliserin Plus je konjski hiperimuni serum pripravak je koji sadrži protutijela protiv virusa mačke panleukopenije. Istražena je mogućnost *in vitro* unakrižne zaštite između CPV 2 sojeva i neutralizirajućih protutijela, te njegovo djelovanje u liječenju parvoviroze u pasa. U istraživanju je sudjelovalo 32 pasa, od kojih je 16 primilo lijek i standardnu terapiju, dok je kontrolna skupina primala samo standardnu terapiju. Psi su primali 0,2 mL/kg Feliserin Plus, dok su psi u kontrolnoj

skupini primali 0,2 mL/kg fiziološke otopine potkožno jednom dnevno tijekom tri dana. Protutijela za virus mačje panleukopenije *in vitro* neutralizirala su sve sojeve CPV-a u titru od 1:3200 do 1:51200. Međutim, kod pasa se pokazalo da primjena lijeka nije utjecala na smrtnost, kliničke znakove, laboratorijske nalaze ili vrijeme oporavka (GERLACH i sur., 2017.).

Pasivni prijenos konvalescentnog seruma važna je strategija u liječenju zaraznih bolesti (MONTELONGO-JAUREGUI i sur., 2020.). U istraživanju, 18 pasa oralno je inokulirano s  $10^5$  TCID<sub>50</sub> parvovirusa. 24 sata nakon toga, četiri psa su pasivno imunizirana psećim serumom intravenski. Imuni serum s titrom protutijela od 1:10240 dobiven je od psa koji je slobodan od ovog virusa te cijepljen protiv njega. Klinički znakovi bolesti pojavili su se petog dana nakon inokulacije kod pasa u kontrolnoj skupini, dok se nisu pojavili kod pasivno imuniziranih pasa. Primjena seruma u eksperimentalno inficiranih pasa spriječila je infekciju crijevnog epitela. Pasivna imunizacija mora se primijeniti rano u tijeku infekcije kako bi bila efikasna. Brzo napredovanje bolesti čini ranu primjenu izazovnom. Nedostatak ove terapije je i privremena pasivna imunost zbog koje dolazi samo do privremene zaštite od bolesti. Primjena konvalescentnog seruma još uvijek je samo anegdotalna te postoji potreba za dodatnim istraživanjima zbog činjenice da je rezultat upotrebe ovog oblika terapije i dalje jako varijabilan. (MEUNIE i sur., 1985.). Doze, način te učestalost primjene pasivne imunizacije prikazane su u Tablici 4.

Tablica 11. Pasivna imunizacija.

PRIPRAVAK	DOZA	UČESTALOST
IMUNA PLAZMA	10 mL/kg intravenski	Jednokratno
HIPERIMUNI SERUM	2 mL intramuskularno	Tijekom pet dana
FELISERIN PLUS	0,2 mL/kg subkutano	Tijekom tri dana
KONVALESCENTNI SERUM	Intravenski	Jednokratno

## 2.10.12. Imunomodulatori

Imunomodulatori poput vitamina E i seleno se koriste kao nespecifični dodatak terapiji kako bi podržali obranu domaćina od različitih infekcija. Psi koji su primali ovaj dodatak sa standardnom terapijom ranije su prestali pokazivati znakove proljeva i povraćanja, a smrtnost je bila niža u usporedbi sa psima koji su primali samo standardnu terapiju (SHRUTI i AJAY, 2023.).

Dodatak imunomodulatora koji sadrži monomerni ubikvitin bez zadnja dva ostatka glicina povezan je s poboljšanim uspjehom liječenja pacijenata sa sepsom. Primjena ljudskog imunomodulatora transferona u dozi od 0,5 mg/dan tijekom pet dana kod štenaca smanjila je kliničke znakove i povećala stopu preživljavanja. Rezultati istraživanja pokazali su da je stopa preživljavanja pasa tretiranih transferonom iznosila 81 % u usporedbi s 42 % kod pasa tretiranih standardnom terapijom. Također, psi koji su primali imunomodulator imali su značajno smanjene vrijednosti limfocita i neutrofila u perifernoj krvi (MUÑOZ i sur., 2021.). Drugo istraživanje također je došlo do zaključka da primjena imunomodulatora koji sadrži ubikvitin povećava stopu preživljavanja (MUÑOZ i sur., 2022.).

Interferoni imaju antivirusno, antiproliferativno i imunomodulatorno djelovanje (ULAS i sur., 2024.). U Japanu je provedeno istraživanje protokola primjene rekombinantnog mačjeg interferona u liječenju parvoviroze pasa. U istraživanje je bilo uključeno 36 pasmina. Tijekom tri dana 127 pasa je primalo 1,0 ili 2,5 MU/kg interferona intravenski jednom dnevno. Ostala terapija sastojala se od tekućinske terapije, spazmolitika, antiemetika, antibiotika, zaštitnika želučane sluznice, lijekova za zaustavljanje proljeva, hemostatika i vitamina. Kontrolna skupina od 13 pasa primala je istu terapiju bez interferona. Stopa preživljavanja pasa u kontrolnoj skupini bila je 46,2 %, što je znatno niže u usporedbi sa stopom preživljavanja pasa koji su primali interferon (83,5 % za 1,0 MU/kg i 76,2 % za 2,5 MU/kg). Psi koji su primali interferon također su se brže oporavljali od onih koji su primali standardnu terapiju. Nadalje, nisu postojale značajne razlike u preživljavanju i brzini oporavka između skupina pasa koje su primale 1,0 MU/kg i 2,5 MU/kg, što sugerira da je niža doza jednako učinkovita kao i viša. Niža doza je također ekonomski prihvatljivija. Zaključak istraživanja bio je da primjena interferona u dozi 1,0 MU/kg tijekom tri dana značajno poboljšava prognozu i da se sigurno može koristiti u liječenju (UCHINO i sur., 2008.).

Drugo istraživanje pokazalo je da primjena interferona u dozi od 2 do 5 MU/kg jednom dnevno tijekom tri dana uspješno smanjuje stopu smrtnosti bez pojave nuspojava (DE MARI i sur., 2003.). Korištenjem iste doze, druga istraživanja potvrdila su ove nalaze (ULAS i sur., 2024.).

Monoklonska protutijela su koristan alat u istraživanju patogeneze virusa i razvoju lijekova. Dva takva monoklonska protutijela dobivena su tehnologijom spajanja stanica mijeloma i B-limfocita iz slezene miševa imuniziranih psećim parvovirusom tipa 2a. U budućnosti, ova protutijela mogu poslužiti za daljnje istraživanje patogeneze i u terapijske svrhe (KIM i sur., 2022.).

Monoklonska protutijela za pseći parvovirus (engl. *canine parvovirus monoclonal antibody* - CPMA) proizvedena su i iz jajnih stanica kineskog hrčka. U istraživanju je 21 pas primio 0,2 mL/kg CPMA intravenski, dok je sedam pasa u kontrolnoj skupini primilo jednaku količinu fiziološke otopine puferirane fosforom. Psi nisu dobivali dodatnu terapiju. Životinje su eksperimentalno inficirane intranazalnom inokulacijom CPV-2b. Četvrtog dana nakon inokulacije, virus je dokazan u izmetu i tada je započet protokol liječenja. Liječenje CPMA-om već petog dana rezultiralo je visokim titrom protutijela, dok je kontrolna skupina ostala seronegativna, osim jednog psa koji je imao niski titar. Teška klinička slika pasa u kontrolnoj skupini rezultirala je eutanazijom četiri od sedam pasa (57 %). Svi psi tretirani CPMA-om su preživjeli. Broj limfocita kod tretiranih pasa vratio se u referentne vrijednosti pet dana nakon administracije protutijela. Povraćanje i letargija prestali su znatno ranije kod tretiranih pasa, a apetit se također brže vratio (LARSON i sur., 2024.).

Imunoglobulini se koriste primarno za prevenciju zaraznih bolesti, ali i u njihovom liječenju. Oni posjeduju mnogo korisnih mehanizama neki od kojih su neutralizacija virusa, blokiranje vezivanja mikroba zasićenjem receptora te olakšavanje lize zaraženih stanica (STIEHM i sur., 2010.). Anti-parvovirusni imunoglobulini prisutni u lijeku Canglob-P pokazali su se učinkovitima u liječenju šteneta njemačkog ovčara. Primjena ovog lijeka u dozi od 0,4 mL/kg intravenski tijekom pet dana, uz standardnu terapiju, rezultirala je potpunim oporavkom šteneta. Krvni testovi provedeni petog dana terapije pokazali su vrijednosti u referentnim rasponima (RISHIKESAVAN i sur., 2021.). U sličnom istraživanju, Conglob-P je također uspješno doveo do oporavka šteneta, dok je drugo štene

iz istog legla, liječeno samo standardnom terapijom, uginulo trećeg dana terapije (PATRO i sur., 2015.).

Kokoši nesilice mogu se koristiti za proizvodnju specifičnih protutijela. Nakon što su kokoši nesilice intramuskularno primile otopinu sadržavajući CPV, iz jaja se izdvaja imunoglobulin Y. Eksperimentalno inficirani psi primili su anti-CPV 2 imunoglobulin Y intravenski, u dozi od 1 000 protektivnih doza 50 1 (engl. protective dose 50 – PD<sub>50</sub>) do 10 000 PD<sub>50</sub>, uz standardnu terapiju pri pojavi kliničkih znakova. U prvoj skupini pasa, samo je jedan preživio, dok su ostali uginuli do sedmog dana. U drugoj skupini, svi psi su preživjeli. Administracija imunoglobulina Y psima nije izazvala nikakve neželjene nuspojave (SUARTIN i sur., 2014.). U drugom istraživanju, primjena imunoglobulina Y oralno dala je jednake rezultate (NGUYEN i sur., 2005.). Doze, način te učestalost primjene imunomodulatora prikazane su u Tablici 5.

Tablica 12. Imunomodulatori

PRIPRAVAK	DOZA	UČESTALOST
TRANSFERON	0,5 mg/dan subkutano	Jednom dnevno tijekom pet dana
REKOMBINANTNI MAČJI INTERFERON $\Omega$	1,0 MU/kg intravenski	Jednom dnevno tijekom tri dana
CPMA	0,2 mL/kg intravenski	Jednokratno
CANGLOB-P	0,4 mL/kg intravenski	Tijekom pet dana

#### 2.10.13. Pripravci za poticanje hematopoeze

Mezenhimalne matične stanice koštane srži su multipotentne stanice sposobne za diferencijaciju u različite tipove stanica. Ove stanice proizvode hematopoetske citokine i čimbenike rasta, podržavajući tako proliferaciju i održavanje hematopoetske homeostaze u koštanoj srži. U istraživanju uloge mezenhimalnih matičnih stanica u liječenju leukopenije uzrokovane parvovirusom kod pasa, terapija je započela kada je broj leukocita i neutrofila pao ispod referentnih vrijednosti, što se obično dogodilo trećeg dana nakon infekcije.



Jedna skupina pasa primila je transfuziju mezenhimalnih matičnih stanica u dozi od  $2 \times 10^6$  stanica/kg putem intravenske infuzije, nakon čega su primili infuziju Ringerova laktata u dozi od 50 mg/kg jednom dnevno tijekom tri uzastopna dana. Druga skupina pasa liječena je standardnom terapijom, uključujući ampicilin (50 mg/kg), metronidazol (50 mg/kg) i Ringerova laktat (50 mg/kg). Kontrolna skupina pasa primala je jednaku dozu fiziološke otopine tijekom sedam dana.

Nakon trećeg dana terapije, skupina pasa koja je primila mezenhimalne matične stanice pokazala je povratak ukupnog broja leukocita na referentne vrijednosti, smanjenje znakova proljeva i potpuno prestanak povraćanja, uz postupno poboljšanje mentalnog stanja pasa. Četiri psa tretirana standardnom terapijom uginula su, dok se šest oporavilo. Nakon oporavka, psi koji su primili mezenhimalne matične stanice pratili su se kako bi se procijenila sigurnost terapije, pri čemu nisu zabilježene nikakve nuspojave (TIAN i sur., 2024.).

Dugotrajna neutropenija značajno povećava rizik od uginuća kod pasa oboljelih od parvoviroze stoga su različiti pristupi za skraćivanje trajanja neutropenije predmet istraživanja. Jedan od potencijalnih terapijskih pristupa je upotreba faktora stimulacije granulocitnih kolonija, citokina i čimbenika rasta kako bi se potaknula proizvodnja neutrofila i njihovo otpuštanje iz koštane srži.

U istraživanju provedenom na psima oboljelim od parvoviroze, kriteriji za uključivanje pasa u istraživanje bili su dokazana infekcija parvovirusom i neutropenija (manje od 3500 neutrofila/ $\mu$ L). Psi su primali rekombinantni čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija u dozi od 5  $\mu$ g/kg subkutano jednom dnevno, sve dok se broj neutrofila nije vratio u referentne granice ili dok pas nije uginuo ili je eutanaziran. U istraživanju nisu zabilježene ozbiljne trenutne ili odgođene reakcije nakon administracije ovog faktora. Ukupan broj leukocita i broj neutrofila značajno su se povećali u pasa tretiranih rekombinantnim čimbenikom, a vrijeme hospitalizacije bilo je kraće u odnosu na netretirane pse. Međutim, unatoč ovim pozitivnim učincima, stopa preživljavanja bila je niža u skupini tretiranih pasa. Dva psa u tretiranoj skupini su eutanazirana zbog nedostatka odgovarajućeg odgovora na liječenje, dok su dva uginula zbog kardiopulmonalnog zastoja. Na obdukciji su pronađeni znakovi diseminirane intravaskularne koagulopatije kod dva eutanazirana psa, što je podržano i smanjenim brojem trombocita i produženim vremenom koagulacije. Povećana smrtnost u tretiranoj skupini možda je posljedica niske stope smrtnosti u obje skupine, što sugerira da su smrti možda bile slučajne i stoga nisu statistički značajne.

Iako je terapija rekombinantnim čimbenikom stimulacije granulocitnih kolonija pokazala uspješnost u stimuliranju proizvodnje neutrofila, dodatna istraživanja su potrebna kako bi se procijenila sigurnost upotrebe ove terapije (DUFFY i sur., 2010.). Doze, način te učestalost primjene lijekova za poticanje hematopoeze prikazane su u Tablici 6.

Tablica 13. Pripravci za poticanje hematopoeze.

PRIPRAVAK	DOZA	UČESTALOST
ALOGENE MEHENHIMALNE MATIČNE STANICE	$2 \times 10^6$ stanica/kg intravenski	Jednom dnevno tijekom tri dana
REKOMBINANTNI ČIMBENIK STIMULACIJE GRANULOCITNIH KOLONIJA	5 $\mu$ g/kg subkutano	Jednom dnevno

#### 2.10.14. Ublažavanje oksidativnog stresa

Gastroenteritisi u pasa često su povezani s povišenim razinama lipidnih peroksida i promjenama u antioksidativnim enzimima, što sugerira prisutnost oksidacijskog stresa kod pasa zaraženih parvovirusom. Ova spoznaja ukazuje na potencijalnu primjenu antioksidansa u terapiji ove bolesti (PANDA i sur., 2009.).

N-acetilcistein (NAC) je prekursor glutationa i cisteinskog metabolita te je pokazao terapijsku učinkovitost u liječenju virusnih bolesti. Mogućnost primjene N-acetilcisteina u liječenju parvoviroze istražena je na 18 pasa koji nisu bili cijepljeni. Devet pasa primilo je standardnu potpurnu terapiju, uključujući intravensku tekućinsku terapiju, antibiotike, antiemetike i antiinflamatorne lijekove (meloksikam) po potrebi. Drugih devet pasa primilo je, uz standardnu terapiju, i N-acetilcistein u dozi od 70 mg/kg intravenski jednom dnevno tijekom pet dana. Ukupan broj leukocita i broj neutrofila nisu značajno varirali tijekom pet dana kod pasa koji su primali samo standardnu terapiju. Međutim, kod pasa koji su primali i NAC, ovi su brojevi značajno poboljšani te su se njihove vrijednosti približile zdravim psima više nego bolesnima. Stoga, antioksidansi poput N-acetilcisteina mogu biti korisni kao dodatak terapiji pasa s proljevom

uzrokovanom parvovirusnom infekcijom (GAYKWAD i sur., 2018.). Druga istraživanja su potvrdila ovaj zaključak, preporučujući istu dozu N-acetilcisteina (PATEL i sur., 2022.).

U drugom istraživanju o utjecaju dodatka antioksidansa u terapiji parvoviroze provedenim u Indiji, psi su bili podijeljeni u pet skupina, svaka primajući različite dodatke uz standardnu terapiju: N-acetilcistein (70 mg/kg intravenski), resveratrol (10 mg/kg oralno), koenzim Q10 (10 mg/kg oralno) i askorbinsku kiselinu (30 mg/kg intravenski) jednom dnevno. Resveratrol prirodni je antioksidans prisutan u korijenu biljke *Polygonum cupsidatum* (CHETHAN i sur., 2023.). Neki od njegovih pozitivnih učinaka osim antioksidacijskih svojstava su protuupalni učinak, modulacija toksičnosti glutamata, smanjenje oštećenja DNK te poticanje mehanizma oporavka DNK (CUCCIOLLA i sur., 2007.). Suplementacija ovim antioksidansima pokazala je smanjenje oksidativnog stresa i oštećenja crijeva. Posebno je značajno da dodatak N-acetilcisteina i resveratrola rezultirao je ranijim povećanjem broja leukocita i neutrofila, što je ključno za poboljšanje prognoze. Ovo istraživanje dodatno potvrđuje koristi suplementacije antioksidansa kao dodatka standardnoj terapiji. Kako bi se maksimalno iskoristile prednosti njihove upotrebe, buduća istraživanja trebala bi usmjeriti na optimalni izbor antioksidansa, dozu i vrijeme primjene u liječenju parvoviroze. (CHETHAN i sur., 2023.). Doze, način te učestalost primjene antioksidansa korištene u istraživanju prikazane su u Tablici 7.

Tablica 14. Lijekovi za ublažavanje oksidacijskog stresa

PRIPRAVAK	DOZA	UČESTALOST
N-ACETILCISTEIN	70 mg/kg intravenski	Jednom dnevno tijekom pet dana
RESVERATROL	10 mg/kg oralno	Jednom dnevno tijekom sedam dana
KOENZIM Q10	10 mg/kg oralno	Jednom dnevno tijekom sedam dana
ASKORBINSKU KISELINU	30 mg/kg intravenski	Jednom dnevno tijekom sedam dana

### 2.10.15. Probiotici

Probiotici su živi mikroorganizmi koji, nakon unosa, imaju pozitivan utjecaj na zdravlje u prevenciji i liječenju zaraznih bolesti. Njihova upotreba postaje sve popularnija u veterinarskoj medicini, iako je samo mali broj proizvoda dostupan za komercijalnu upotrebu kod pasa i mačaka. Dosadašnja istraživanja su pokazala da dodatak probiotika terapiji pozitivno utječe na imunološki sustav. U jednom istraživanju, deset pasa koji su primali simptomatsku i potpurnu terapiju dobilo je komercijalni probiotik koji sadrži različite sojeve probiotičkih bakterija (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii spp bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* i *Streptococcus salivarius spp thermophilus*). Probiotik je primjenjivan oralno tijekom jednog do tri tjedna. U tretiranoj skupini, 90 % pasa je preživjelo, dok je u kontrolnoj skupini preživjelo 70 % pasa. Također, tretirani psi su pokazali znakove oporavka ranije (ARSLAN i sur., 2012.). Potencijalni pozitivni učinci probiotika uključuju povećani kapacitet fagocitoze neutrofila, smanjenje koncentracije endotoksina u serumu i smanjenje krhkosti eritrocita (ELLIOTT, 2006.).

### 3. RASPRAVA

Parvoviroza pasa je tešku zarazna bolest pasa koja zahtijeva hitnu i učinkovitu terapiju. Navedene epizootiološke značajke, kao što su izrazita kontagioznost, dugo preživljavanje u okolišu, velike količine izlučenog virusa te mala infektivna doza uvjetuju globalnu proširenost bolesti. Veliko istraživanje iz 2017. godine pokazalo je da je na području grada Zagreba u 47,37 % pasa pojava kliničkih znakova akutnih gastroenteritisa posljedica infekcije CPV-2. Opisana prevalencija u Hrvatskoj je bila u skladu s podacima iz drugih europskih zemalja gdje se prevalencija kretala od 27,66 % u Španjolskoj do 71,43 % u Njemačkoj (DECARO i sur., 2011.). Kada se ovi podaci spoje s podatkom o stopi preživljavanja neliječenih pasa od svega 9 % (GLICKMAN i sur., 1985.) jasno je zašto se ova bolest smatra najvažnijom zaraznom bolesti, a možda najvažnijom bolesti uopće, pasa danas.

Prognoza i stopa preživljavanja ovise o brzini postavljanja dijagnoze, dobi životinje te agresivnosti primjene terapije. Stopa preživljavanja se u liječenih životinja, prema navodima literature, kreće između 60 i 70 %. S liječenjem se može započeti i pri samoj sumnji na parvovirozu kako bi se šanse oporavka maksimalno povećale (ALBAZ i sur., 2015.). Nepredisponirane pasmine i psi velikih pasmina imali su manju vjerojatnost mortaliteta. Pacijenti niske tjelesne težine suprotno imaju veću (SUNGHAN i sur., 2019.). Unatoč značaju liječenje parvoviroze pasa i dalje se zasniva na potpornoj i simptomatskoj terapiji. Razvojem znanosti i tehnologije, te veterinarske medicine uopće, brojni novi terapeutici postali su dostupni na tržištu, međutim podaci kliničkih studija o učinkovitosti tih terapeutika često nisu široko dostupni i prepoznati. Većina novih terapeutika i protokola liječenja trenutno se koristi na temelju anegdotalnih podataka koji često imaju suprotne zaključke. Veterinar praktičar bi morao posvetiti dosta svog vremena za kritičko procjenjivanje svakog od ovih rezultata, odakle je i potekao cilj ovog rada. Rad je želio prikazati napredak u liječenju parvoviroze pasa novim ljekovitim pripravcima na jednom mjestu uz sažet i prikaz njihovih terapijskih, ali i neželjenih učinaka, protokola te prednosti i ograničenja njihove primjene.

Iako se parvoviroza pasa desetljećima liječi simptomatski i potporno, i u ovom dijelu je vidljivo mjesto za napredak. Nadoknada elektrolita te agresivna nadoknada glukoze drastično povećavaju stopu preživljavanja. Pad koncentracije glukoze za 1 mmol/L smanjuje šanse za

preživljavanje 1,85 puta. Koncentracija magnezija u krvi značajno je povezana s ishodom bolesti. Porast koncentracije za 0,1 mmol/L snižava mogućnost preživljavanja 2,5 puta (CHALIFOUX i sur., 2021.). Nažalost, od nedavno, veliki problem postaje i nadoknada albumina odnosno održavanje onkotskog tlaka. Kako su zbog neželjenih učinaka škrobne otopine povučene iz uporabe u humanoj medicini nedostupne su na tržištu. Nadoknada albumina sada se može jedino postići transfuzijom svježije smrznute plazme ili pune krvi iako, kako je to ranije navedeno, ova metoda ima izrazito ograničene rezultate. Konačno, primjena analgezije je dio potporne i simptomatske terapije koji još nije postao rutinski. Suzbijanje boli, osim s aspekta dobrobiti životinja, omogućuje poboljšanje općeg stanja životinje, prevenciju neurogenog šoka, raniji početak samostalnog hranjenja te u konačnici brži oporavak i veću stopu preživljavanja uz niži trošak liječenja za vlasnike.

Danas su na tržištu dostupni brojni pripravci koji sadrže protutijela za CPV-2. Nažalost vrlo često se ovi pripravci nekritički koriste iako su se pokazali neučinkovitim. Dok su monoklonska protutijela, koncentrirani imunoglobulini i hiperimuni serum pokazali učinkovitost i dalje je njihov najveći uspjeh u prevenciji nastanka kliničkog oboljenja. Po drugoj strani iako je mačji parvovirus gotovo identičan psećem, imunoglobulinski pripravci nemaju terapijski učinak kod pasa.

Premda primjena aciklovira, famciklovira, oseltamivira i RetroMAD1 pokazuje obećavajuće rezultate, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdila njihova učinkovitost i sigurnost. Ovo je osnovno ograničenje masovnijem korištenju antivirusnih lijekova. Ograničene studije na malim skupinama često i dijametralno suprotnim zaključcima. Danas su antivirusni lijekovi dostupniji za korištenje u veterinarskoj medicini te uz valjane studije bi moglo doći do značajnog napretka u korištenju etiološke terapije infekcije CPV-2 u pasa.

Imunomodulatori kao što su mačji interferon i transferon pokazuju obećavajuće rezultate te su prisutni na tržištu. U skupinu terapeutika koji pokazuju dobre rezultate spadaju i pripravci za ublažavanje oksidativnog stresa koji su dostupni, s malim brojem neželjenih učinaka, ali im je do sada dato premalo pažnje.

Završno, terapeutici koji su prije masovno korišteni, recimo probiotici, trebali bi biti zamijenjeni učinkovitijim metodama liječenja, kao što je to fekalna transplantacija. U svijetlu novih spoznaja o značaju mikrobioma u očuvanju zdravlja ova metoda pokazuje jasan pozitivan

učinak u liječenju parvoviroze pasa i trebala bi zamijeniti, u najmanju ruku, ograničeno uspješne probiotike.

#### 4. ZAKLJUČCI

1. Pripravci koji sadrže protutijela za CPV-2 pokazali su se najučinkovitijima u prevenciji, a ne liječenju bolesti
2. Antivirusni lijekovi poput aciklovira, famciklovira, oseltamivira i RetroMAD1 pokazuju obećavajuće rezultate, ali su potrebna dodatna istraživanja kako bi se potvrdila njihova učinkovitost i sigurnost
3. Imunomodulatori poput mačjeg interferona i transferona pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju parvoviroze pasa, ali njihova primjena još nije dovoljno istražena
4. Pripravci za ublažavanje oksidativnog stresa pokazuju dobre učinke s minimalnim nuspojavama te mogu biti koristan dodatak terapiji
5. Fekalna transplantacija pokazuje jasne pozitivne učinke u liječenju parvoviroze pasa i trebala bi zamijeniti manje učinkovite metode poput probiotika
6. Potrebna su daljnja istraživanja na većim uzorcima pasa kako bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost novih pripravaka te unaprijedila njihova primjena u liječenju parvoviroze pasa



## 5. LITERATURA

- ACCIACCA, R. A., L. A. SULLIVAN, T. L. WEBB, V. JOHNSON, S. W. DOW (2020): Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 30, 525-533.
- ALBAZ, A. Z., M. SAYED-AHMED, E. YOUNIS, M. KHODIER (2015): Investigation of the antiviral effect of acyclovir on canine parvovirus infection. *Pharm. Pharmacol. Int. J.* 2, 36-39.
- ANTONELLI, G., O. TURRIZIANI (2012): Antiviral therapy: old and current issues. *Int. J. Antimicrob. Agents* 40, 95-102.
- APPEL, M. J., F. W. SCOTT, L. E. CARMICHAEL (1979): Isolation and immunisation studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. *Vet. Rec.* 105, 156-159.
- ARSLAN, H. H., D. D. AKSU, G. TERZI, C. NISBET (2012): Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Rev. Med. Vet.-Toulouse* 2, 55-59.
- BASTAN, I., A. KURTDEDE, D. ÖZEN (2013): Prognostic usefulness of some parameters in dogs with canine parvovirus. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 60, 53-58.
- BEAN, B. (1992): Antiviral Therapy: Current Concepts and Practices. *Clin. Microbiol. Rev.* 5, 146-182.
- BEHERA, M., S. K. PANDA, P. K. SAHOO, A. P. ACHARYA, R. C. PATRA, D. DAS, S. PATI (2014): Clinico-pathological findings in naturally infected cases of canine parvovirus infection. *Indian J. Vet. Pathol.* 38, 226-230.
- CADDY, S., N. BEXFIELD (2010): Treatment of Canine Parvovirus. *UK Vet. Comp. Anim.* 15, 39-43.
- CADDY, S. (2014): Efficacy of veterinary antivirals in small animals. *Vet. Times* 19, 1-11.
- CHAITMAN, J., A. E. JERGENS, F. GASCHEN, J. F. GARCIA-MAZCORRO, S. L. MARKS, A. G. MARROQUIN-CARDONA, K. RICHTER, G. ROSSI, J. S. SUCHODOLSKI, J. S. WEESE (2016): Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Vet. Med. Res. Rep.* 71-74.

CHALIFOUX, N. V., S. E. PARKER, K. L. COSFORD (2021): Prognostic indicators at presentation for canine parvoviral enteritis: 322 cases (2001-2018). *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 31, 402-413.

CHETHAN, G. E., U. K. DE, M. K. SINGH, V. CHANDER, R. RAJA, B. R. PAUL, O. P. CHOUDHARY, N. THAKUR, K. SARMA, H. PRASAD (2023): Antioxidant supplementation during treatment of outpatient dogs with parvovirus enteritis ameliorates oxidative stress and attenuates intestinal injury: A randomized controlled trial. *Vet. and Ani. Sci.* 21, 1-9.

COTMORE, S. F., M. AGBANDJE-MCKENNA, M. CANUTI, J. A. CHIORINI, A. EIS-HUBINGE, J. HUGHES, M. MIETZSCH, S. MODHA, M. OGLIASTRO, J. J. PÉNZES, D. J. PINTEL, J. QIU, M. SODERLUND-VENERMO, P. TATTERSALL, P. TIJSSEN, ICTV REPORT CONSORTIUM (2019): ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *J. Gen. Vir.* 100, 367–368.

CUCCIOLLA, V., A. BORRIELLO, A. OLIVA, P. GALLETTI, V. ZAPPIA, F. D. RAGIONE (2007): Resveratrol: From Basic Science to the Clinic. *Cell J.* 20, 2495-2510.

DA COSTA, C. B. P., V. R. D. CARVALHO, L. L. C. FERREIRA, J. L. C. MATTOS, L. D. M. GARCIA, M. D. S. ANTUNES, F. J. MARTINS, N. A. RATCLIFFE, R. CISNE, H. C. CASTRO (2023): Production of hyperimmune sera: a study of digestion and fractionation methodologies for the purification process of heterologous immunoglobulins. *Toxin Reviews* 42, 478-490.

DAVIS, H., T. JENSEN, A. JOHNSON, P. KNOWLES, R. MEYER, R. RUCINSKY, H. SHAFFORD (2013): *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 49, 149-159.

DE MARI, K., L. MAYNARD, H. M. EUN, B. LEBREUX (2003): Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Vet. Rec.* 152, 105-108.

DECARO, N., C. DESARIO, D. D. ADDIE, V. MARTELLA, M. J. VIEIRA, G. ELIA, A. ZICOLA, C. DAVIS, G. THOMPSON, E. THIRY, U. TRUYEN, C. BUONAVOGLIA (2007): Molecular epidemiology of canine parvovirus, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 1222-1224.

DECARO, N., C. DESARIO, M. BILLI, V. MARI, G. ELIA, A. CAVALLI, V. MARTELLA, C. BUONAVOGLIA (2011): Western European epidemiological survey for parvovirus and coronavirus infections in dogs. *Vet. J.* 187, 195-199.

DECARO N., C. BUONAVOGLIA (2012): Canine parvovirus- A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet. Microbiol.* 155, 1-12.

DUFFY, A., S. DOW, G. OGILVIE, S. RAO, T. HACKETT (2010): Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 33, 352-356.

ELLIOTT, D. (2006): Nutritional considerations for the gastrointestinal patient. *Bull. Aca. Vet. France* 159, 343-348.

GAYKWAD, C., J. GARKHAL, G. E. CHETHAN, S. NANDI, U. K. DE (2018): Amelioration of oxidative stress using N-acetylcysteine in canine parvoviral enteritis. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 41, 68-75.

GERLACH, M., A. L. PROKSCH, S. UNTERER, S. SPECK, U. TRUYEN, K. HARTMANN (2017): Efficacy of feline anti-parvovirus antibodies in the treatment of canine parvovirus infection. *J. Small Anim. Pract.* 58, 408-415.

GLICKMAN, L. T., L. M. DOMANSKI, G. J. PATRONEK, F. VISINTAINER (1985): Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 589-594.

GODDARD, A., A. L. LEISEWITZ (2010): Canine parvovirus. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.* 40, 1041-1053.

GOUGH, E., H. SHAIKH, A. R. MANGES (2011): Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 53, 994-1002.

GREEN C. E., N. DECARO (2011): Canine viral enteritis. U: Infection disease of the dog and cat, 2.izd. (Green C. E., Ur.), Saunders Elsevier, Athens, Georgia, str. 67-75.

KHARE, D. S., D. K. GUPTA, P. C. SHUKLA, G. DAS, N. S. MEENA, R. KHARE (2020): Clinical and haemato-biochemical changes in canine parvovirus infection. *J. Pharmac. Phyto.* 9, 1601-1604.

KHATRI, R., M. H. POONAM, P. C. MINAKSHI (2017): Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of canine parvovirus disease in dogs: A mini review. *J. Vet. Sci. Med. Diag.* 6, 1-7.

KIM, M. J., S. I. LIM, I. O. OUH, M. J. KIM, M. KWON, S. D. CHO, B. H. HYUN, Y. H. LEE (2022): Production and characterization of two monoclonal antibodies against canine parvovirus 2. *J. Prev. Vet. Med.* 46, 55-61.

KONDEL, R., N. SHAFIQ, I. P. KAUR, M. P. SINGH, A. K. PANDEY, R. K. RATHO, S. MALHOTRA (2019): Effect of acyclovir solid lipid nanoparticles for the treatment of herpes simplex virus (HSV) infection in an animal model of HSV-1 infection. *Pharmac. Nanotech.* 7, 389-403.

KOTB, A. M., W. R. ABDEL AZIZ (2015): Efficacy of canine parvovirus hyperimmune serum prepared in horses for treatment of canine parvo and feline panleucopenia infections. *Benha Vet. Med. J.* 28, 34-39.

LARSON L., L. MILLER, M. MARGIASSO, M. PIONTKOWSKI, D. TREMBLAY, S. DYKSTRA, J. MILLER, B. J. SLAGTER, D. CHAMP, D. KEIL, M. PATEL, T. WASMOEN (2024): Early administration of canine parvovirus monoclonal antibody prevented mortality after experimental challenge. *Am. Vet. Med. Assoc.* 262, 506-512.

LEE-HUANG, S., P. L. HUANG, P. L. NARA, H. C. CHE, H. KUNG, P. HUANG, H. I. HUANG, P. L. HUAR (1990): MAP 30: a new inhibitor of HIV-1 infection and replication. *FEBS Lett.* 272, 12-18.

LI, R., K. R. HUMM (2014): Canine parvovirus infection. *U: Small animal critical care medicine*, 2. izd. (Silverstein, D. C., H. Kate, Ur.), Saunders Elsevier, Davis, California. str. 509-512.

LÓPEZ QUINTANA, A. (2016): How to Treat Hypokalemia. *Proceedings of 41st World Small An. Vet. Assoc.Con.* 27.-30. rujna, Colombia.

MATSUI, T., J. MATSUMOTO, T. KANNO, T. AWAKURA, H. TANIYAMA, H. FURUOKA, H. ISHIKAWA (1993): Intranuclear inclusions in the stratified squamous epithelium of the tongue in dogs and cats with parvovirus infection. *Vet. Pathol.* 30, 303-305.

MAZZAFERRO, E. M., E. RUDLOFF, R. KIRBY (2002): The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 12, 113-124.

MAZZAFERRO, E. M. (2020.): Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Veterinary Clinics: Small An. Prac.* 50, 1307-1325.

MEUNIER, P. C., B. J. COOPER, M. J. APPEL, D. O. SLAUSON (1985): Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Vet. Pathol.* 22, 60-71.

MIA, M. M., M. HASAN (2021): Update on canine parvovirus infection: a review from the literature. *Vet. Sci. Res. Rev.* 7, 92-100.

MILJAN, A. (2017): Filogenetska analiza VP2 gena parvovirusa pasa u Republici Hrvatskoj. Diplomski rad. Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. Zagreb, Republika Hrvatska.

MINAKSHI P, B. BRAR, K. SUNDERISEN, J. V. THOMAS, J. SAVI, K. IKBAL, RANJAN, U. LAMBE, M. GURAY, N. BANSAL, P. KUMAR, V. G. JOSHI, R. KHATRI, H. MOHAN, C. S. PUNDIR, S. K. KHURANA, G. PRASAD (2016): Canine parvovirus-an insight into diagnostic aspect. *J. Exp. Bio. Agri. Sci.* 4, 279-290.

MIRANDA, C., C. R. PARRISH, G. THOMPSON (2016): Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Vet. Microbiol.* 183, 37-42.

MOHR, A. J., A. L. LEISEWITZ, L. S. JACOBSON, J. M. STEINER, C. G. RUAUX, D. A. WILLIAMS (2003): Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 791-798.

MONTELONGO-JAUREGUI, D., T. VILA, A. S. SULTAN, M. A. JABRA-RIZK JABRA-RIZK (2020): Convalescent serum therapy for COVID-19: A 19th century remedy for a 21st century disease. *PLoS Pathog.* 16, 857-867.

MUÑOZ, A. I., L. VALLEJO-CASTILLO, A. FRAGOZO, S. VÁZQUEZ-LEYVA, L. PAVÓN, G. PÉREZ-SÁNCHEZ, R. SORIA-CASTRO, G. MELLADO-SÁNCHEZ, L. COBOS-MARIN, S. M. PÉREZ-TAPIA (2021): Increased survival in puppies affected by Canine Parvovirus type II using an immunomodulator as a therapeutic aid. *Sci. Rep.* 11, 1-14.

MUÑOZ, A. I., J. L. MALDONADO-GARCÍA, A. FRAGOZO, L. VALLEJO-CASTILLO, A. LUCAS-GONZALEZ, I. TREJO-MARTÍNEZ, L. PAVÓN, G. PÉREZ-SÁNCHEZ, L. COBOS-MARIN, S. M. PÉREZ-TAPIA (2022): Altered neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis secondary to canine parvoviral enteritis treated with and without an immunomodulator in puppies. *Fron. Vet. Sci.* 9, 1-9.

MYLONAKIS, M. E., I. KALLI, T. S. RALLIS (2016): Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Vet. Med. Res. Rep.* 91-100.

NANDI, S., G. K. SHARMA, V. GUPTA, P. DEOL, V. CHANDER, U. K. DE, V. K. GUPTA (2019): Global scenario of canine parvovirus mutants: epidemiology, diagnostics and immunoprophylactic agents. *JSM Vet. Med. Res.* 2, 12.

NANDI, S., M. KUMAR, S. CHIDRI, R. S. CHAUHAN (2008): Current status of Canine parvovirus infection in dogs in India and its pathogenesis. *Indian Vet. Res. Inst.* 32, 105-157.

NANDI, S., M. KUMAR (2010): Canine Parvovirus: Current Perspective. *Indian J. Vir.* 21, 31-44.

NATHANSON N., R. AHMED (2007): *Virus-Induced Immunopathology. U: Viral Pathogenesis and Immunity*, 2. izd. (Nathanson N., Ur.), Saunders Elsevier, London, str. 88-98.

OGBU, K. I., B. M. ANENE, N. E. NWEZE, J. I. OKORO, M. M. A. DANLADI, S. O. OCHAI (2019) Canine parvovirus: a review. *Int. J. Sci. App. Res. Intern.* 2, 74-95.

PANDA, D., R. C. PATRA, S. NANDI, D. SWARUP (2009): Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Res. Vet. Sci.* 86, 36-42.

PATEL, H. A., N. RAO, N. R. PATEL (2022): Clinical signs and haemato-biochemical changes of canine parvovirus gastroenteritis. *J. Pharm. Innov.* 11, 1608-1614.

PATEL, H., N. RAO, N. R. PATEL, N. GOHIL (2022): Haemato-biochemical changes and therapeutic efficacy of adjuvant therapy on canine parvovirus gastroenteritis. *J. Pharm. Innov.* 11, 2314-2320.

PATRO, P., S. SAHOO, N. SAHOO (2015): Therapeutic management of canine parvo virus (CPV) infection with immunoglobulin. *In. Poli.* 16, 447-448.

PERALTA, J. C. M., A. Chua (2020): A Short Communication on the Potential of an Antiviral Protein, RetroMAD1™, in Treatment of Canine Parvovirus Infection in Puppies. *EC Vet. Sci.* 5, 102-107.

PEREIRA, G. Q., L. A. GOMES, I. S. SANTOS, A. F. ALFIERI, J. S. WEESE, M. C. COSTA (2017): Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J. Vet. Intern. Med.* 32, 707-711.

POLLOCK, R. V., M. J. COYNE (1993): Canine parvovirus. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 23, 555-568.

POUNY, Y., D. RAPAPORT, A. MOR, P. NICOLAS, Y. SHAI (1992): Interaction of antimicrobial dermaseptin and its fluorescently labeled analogs with phospholipid membranes. *Bioche.* 31, 12416-12423.

PRITTIE, J. (2004): Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 14, 167-176.

RISHIKESAVAN, R., K. M. PALANIVEL, M. SARAVANAJAYAM (2021): Successful treatment of canine parvoviral infection with immunoglobulins in a pup. *J. Pharm. Innov.* 10, 27-28.

ROBINSON, W. F., C. R. HUXTABLE, D. A. PASS (1980): Canine parvoviral myocarditis: a morphologic description of the natural disease. *Vet. Pathol.* 17, 282-293.

SARPONG, K. J., J. M. LUKOWSKI, C. G. KNAPP (2017): Evaluation of mortality rate and predictors of outcome in dogs receiving outpatient treatment for parvoviral enteritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 251, 1035-1041.

SAVIGNY, M. R., D. K. MACINTIRE (2010): Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 20, 132-142.

SCHIRÒ, G., D. GAMBINO, F. MIRA, M. VITALE, A. GUERCIO, G. PURPARI, F. ANTOCI, F. LICITRA, G. CHIARAMONTE, M. L. GIGLIA, V. RANDAZZO, D. VICARI (2022): Antimicrobial Resistance (AMR) of Bacteria Isolated from Dogs with Canine Parvovirus (CPV) Infection: The Need for a Rational Use of Antibiotics in Companion Animal Health. *Antib.* 11, 142.

SHRUTI, G., K. AJAY (2023): Canine parvo viral enteritis in dogs: diagnostic and therapeutic evaluation. *J. Vet. Ani.Sci.* 54, 71-78.

SPENCER, S., S, TAPPIN. (2014): Recommendations for treating and preventing canine parvovirus. *Vet. Times* 44, 20-22.

STIEHM, E. R., J. S. ORANGE, M. BALLOW, K. LEHMAN (2010): Therapeutic use of immunoglobulins. *Ad. Pedi.* 57, 185-218.

STRUBLE, E. B., J. M. RAWSON, T. STANTCHEV, D. SCOTT, M. A. SHAPIRO (2023): Uses and challenges of antiviral polyclonal and monoclonal antibody therapies. *Pharmac.* 15, 1538.

SUNGHAN, J., A. AKATVIPA, J. L. GRANICK, P. CHUAMMITRI, S. BOONYAYATRA (2019): Clinical factors associated with death during hospitalization in parvovirus infection Dogs. *Vet. Integr. Sci.* 17, 171-180.

SUNGHAN, J., D. PICHPOL, P. CHUAMMITRI, A. AKATVIPAT (2019): Bacteremia and Multidrug Resistance in Naturally Parvovirus Infection Dogs. *Thai. J. Vet. Med.* 49, 193-196.

SYKES, J. E., M. G. PAPICH (2014): *Antiviral and Immunomodulatory Drugs. U: Canine and Feline Infectious Diseases*, 1. izd. (Sykes, J. E., Ur.), Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, str. 54–65.

TABARY, P. Z. (2020): New Era in Diagnosis and Treatment of Canine Parvovirus. *P. J. M. H. S.* 14, 1767-1771.

TIAN, Y., X. ZHANG, Y. WANG, J. GUO, M. ZENG, Y. YAN (2024): Safety and efficacy of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of canine leukopenia induced by canine parvovirus infection. *Pesqui. Vet. Bras.* 44, 1-9.

UCHINO, T., H. MATSUMOTO, T. SAKAMOTO, T. SAKURAI (2008): Treatment of canine parovirus infection with recombinant feline interferon- $\omega$ . *J. Vet. Clin. Sci.* 1, 130-137.

ULAS, N., Y. OZKANLAR, S. OZKANLAR, M. O. TIMURKAN, H. AYDIN (2024): Clinical and inflammatory response to antiviral treatments in dogs with parvoviral enteritis. *J. Vet. Sci.* 25, 1-16.



VAKILI, N., B. MOSALLANEJAD, R. AVIZEH, M. R. S. SHAPOURI, M. POURMAHDI (2014): A comparison between PCR and Immunochromatography assay (ICA) in diagnosis of hemorrhagic gastroenteritis caused by Canine parvovirus. Arch. Razi Inst. 69, 27-33.

WALDVOGEL, A. S., S. HASSAM, R. WEILENMANN, J. D. TRATSCHIN, G. SIEGL, T. HANICHEN, J. BRINER, A. POSPISCHIL (1991): Retrospective study of myocardial canine parvovirus infection by in situ hybridization. Zentralbl. Vet. B. 38, 353-357.

WANG, W., A. M. COLE, T. HONG, A. J. WARING, R. I. LEHRER (2003): Retrocyclin, an antiretroviral  $\theta$ -defensin, is a lectin. J. Immunol. 170, 4708-4716.

WANNER, T., J. NOAM, S. MAZAR (2003): Post vaccination evaluation of the immunization status of puppies for canine parvo and distemper virus using an in-clinic ELISA test. Israeli J. Vet. Med. 58, 104-107.

WAQAS, M. , M. A. MUNEER, M. FAROOQ , M. MUBEEN (2021): Clinico-Therapeutic Trial of Acyclovir against Canine Parvovirus Infection. iMedPub J. 6, 184.

WEN, J., S. PAN, S. LIANG, Z. ZHONG, Y. HE, H.LIN, W. LI, L. WANG, X. LI, F. ZHONG (2013): Soluble form of canine transferrin receptor inhibits canine parvovirus infection in vitro and in vivo. BioMed Res. Intern. 2013, 1-8.

YIN, H., N. JIANG, W. SHI, X. CHI, S. LIU, J. L. CHEN, S. WANG (2021): Development and effects of influenza antiviral drugs. Mol. 26, 810.

ZAHER, K. S. (2018): Parvoviruses in dogs. Int. J. Bas. App. Vir. 7, 1-6.

ZHOU, P., X. FU, Z. YAN, B. FANG, S. HUANG, C. FU, M. HONG, S. LI (2015): Antiviral effect of lithium chloride on infection of cells by canine parvovirus. Arch. Virol. 160, 2799-2805.

## 6. SAŽETAK

### Napredak u liječenju parvoviroze pasa

Ana Golubić

Pseći parvovirus 2 uzrokuje visoki morbiditet i mortalitet u pasa, posebno štenaca između šest tjedana i šest mjeseci, ali se bolest javlja i u starijih pasa. Psi se najčešće zaraze tijekom kontakta s inficiranim fecesom. Virus u organizam ulazi kroz sluznicu nosa, umnaža se u limfocitima orofarinksa te se krvlju prenosi do kripte tankog crijeva. U tankom crijevu parvovirus inficira germinativni epitel intestinalnih kripta te uzrokuje njegovo propadanje zbog čega dolazi do skraćivanja crijevnih resica. Klinički bolest se može manifestirati kao parvovirusni enteritis te miokarditis. Simptomi enteritisa obuhvaćaju povraćanje, proljev, anoreksiju i dehidraciju. Smrti nastupa kao posljedica sepse ili diseminirane intravaskularne koagulopatije. Miokarditis se najčešće manifestira iznenadnim uginućem bez prethodnih znakova te zahvaća sve štence u leglu. Bolest se u praksi dijagnosticira brzim imunoenzimskim testom ili lančanom reakcijom polimeraze. Liječenje parvovirusne infekcije obuhvaća potpunu i simptomatsku terapiju što uključuje tekućinsku i antimikrobnu terapiju te antiemetike. Novija istraživanja fokusiraju se na ispitivanje učinkovitosti fekalne transplantacije, hiperimunih i konvalescentinih seruma, monoklonskih protutijela, čimbenika rasta te antivirusnih lijekova u liječenju ove bolesti.

Ključne riječi: parvovirus, psi, liječenje, antiviralni lijekovi

## 7. *SUMMARY*

### Advancement in the treatment of canine parvovirolosis

Ana Golubić

Canine parvovirus causes high morbidity and mortality in dogs, particularly puppies between six weeks and six months old, though the disease also occurs in older dogs. Dogs are most commonly infected through contact with infected faeces. The virus enters the body through the nasal mucosa, multiplies in the lymphocytes of the oropharynx, and is transported by the blood to the crypts of the small intestine. In the small intestine, parvovirus infects the germinal epithelium of the intestinal crypts and causes its degradation, leading to the shortening of intestinal villi. Clinically, the disease can manifest as parvoviral enteritis and myocarditis. Symptoms of enteritis include vomiting, diarrhoea, anorexia, and dehydration. Death occurs as a result of sepsis or disseminated intravascular coagulation. Myocarditis typically presents as sudden death without prior signs and affects all puppies in the litter. The disease is diagnosed in practice using a rapid immunoenzymatic test or polymerase chain reaction. Treatment of parvoviral infection includes supportive and symptomatic therapy, which involves fluid and antimicrobial therapy, as well as antiemetics. Recent research examines the effectiveness of faecal transplantation, hyperimmune and convalescent sera, monoclonal antibodies, growth factors and antiviral drugs in treating this disease.

Keywords: parvovirus, dogs, treatment, antiviral drugs

## **8. ŽIVOTOPIS**

Moje ime je Ana Golubić, rođena sam 24. 12. 1999. u Osijeku, a trenutno živim u Belom Manastiru gdje sam završila Osnovnu školu dr. Franje Tuđmana. Oduvijek sam znala da želim biti veterinar te sam tijekom srednjoškolskog obrazovanja u gimnaziji Beli Manastir volontirala u skloništu za napuštene životinje u Belom Manastiru. Volontirala sam i u udruzi Svetog Martina. Osim životi ja volim i ples te sam sedam godina plesala mađarski folklor u plesnoj grupi Talicska s kojom sam osvojila prvo mjesto na međunarodnom natjecanju u Poljskoj. Maturirala sam 2018. godine i iste godine upisala sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom obrazovanja potvrdila sam da je veterina moj poziv. Želja mi konstantno se razvijati i učiti kako najbolje pomoći našim dlakavim prijateljima.