



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CANİNE DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİ

Gizem DEMİRSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM

BURDUR-2024

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CANİNE DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİ

Gizem DEMİRİSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM

BURDUR-2024

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Gizem DEMİRSOY tarafından *Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM* yönetiminde hazırlanan “*Canine Distemper Virus ile Enfekte Köpeklerde Vitamin D Düzeyleri*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi
15/08/2024

Prof. Dr. Kerem URAL
Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Mehmet Çağrı
KARAKURUM
Burdur Mehmet Akif
Ersoy Üniversitesi
Jüri

Prof. Dr. Metin Koray
ALBAY
Burdur Mehmet Akif
Ersoy Üniversitesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan
ADANIR
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tezimi hazırlarken bilgisiyle, tecrübesiyle yardımlarıyla destek olan başta danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM olmak üzere Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, analiz aşamasında imkan sağlayan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a, ders kayıt aşamalarında her daim sabırla yardımcı olan Sayın Hüseyin NARİN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Yaşamımın her alanında büyük emekleri olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve örnekleri toplarken yardımcı olan bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ETİK BEYAN

“Canine Distemper Virus ile Enfekte Köpeklerde Vitamin D Düzeyleri”

başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bilgilerin bütününe akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu dikkate alınarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi; yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gizem DEMİRSOY

Tarih

İmza

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Etiyoloji	2
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik Bulgular	7
2.5. Tanı	8
2.5.1. Klinik Tanı	8
2.5.2. Laboratuvar Bulguları	8
2.5.3. Nekropsi Bulguları	9
2.6. Tedavi	9
2.7. Korunma ve Kontrol	10
2.8. D Vitamini	10
2.8.1. D Vitamini Yapısı ve Kaynakları	11
2.8.2. D Vitamini Metabolizması	13
2.8.3. D Vitamininin Etkileri	15
2.8.4. D Vitamini Eksikliği	19
2.8.5. Ultraviyole Işınlr ve D Vitamini	19
2.8.6. Hayvanlarda D Vitamini	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hayvan Materyali	23
3.2. CDV ile Enfekte Köpeklerin Belirlenmesi	23
3.3. 25-Hydroxyvitamin D3 test kiti	24
3.3.1. 25-OH-D3 Testinin Yapılışı	25
3.3.2. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) 25-OH-D3 Test Kiti Çalışma Prensibi	26
3.4. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR	28
4.1. Klinik Bulgular	28
4.2. D Vitamini Bulguları	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Morbillivirüslerin genomlarına dayanan filogenetik ağaç	3
Şekil 2.2. CDV genom organizasyonu	4
Şekil 2.3. D2 ve D3 vitamini sentezi	12
Şekil 2.4. D vitamini metabolizması	14
Şekil 2.5. D vitamini sentezi ve hedef organlar	16
Şekil 2.6. Vitamin D'nin fizyolojik etkileri	18
Şekil 3.1. Hızlı test kitleri sonuçları	24
Şekil 3.2. 25- OH-D (Florasan immuno kromotografi, Beijing Savant Biotechnology Co, Ltd) test kiti	25
Şekil 3.3. 25 (OH) D3 analizinde kullanılan Savant floresan immunoassey cihaz	26
Şekil 4.1. Kliniğe getirilen Canine Distemper ile enfekte köpek	28
Şekil 4.2. Hemogram testi	29

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Canine distemper virüsünün sınıflandırılması	2
Tablo 2.2. İnsan ve köpeklerde 25(OH)D referans değerleri	21
Tablo 2.3. AAFCO kuru mama bazında köpek maması besin profilleri	22
Tablo 3.1. Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar	23
Tablo 3.2. Referans değerleri	26
Tablo 4.1. Grupların D vitamini değerleri	29



SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
µl	Mikrolitre
Ag	Antijen
CCV	Canine Coronavirus
CDV	Canine Distemper Virüs
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FAT	Floresan Antikor Testi
IHC	İmmunohistokimyasal
İÜ/Kg	İnternational Unit/Kilogram
Ng/MI	Nanogram/Mililitre
Nm	Nanometre
Nmol/L	Nanomol/Litre
PTH	Parathormon
RNA	Ribonükleik Asit
RXR	Retinoik Asit X Reseptörü
UV	Ultraviyole
VDBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	Vitamin D Reseptörü

ÖZET

Canine Distemper Virus ile Enfekte Köpeklerde Vitamin D Düzeyleri

Bu araştırmada Antalya ili ve çevresinde özel kliniklere getirilen akut veya subakut belirti gösteren, her iki cinsiyetten, farklı yaş gruplarından ve ırklardan Canine Distemper Virus ile enfekte ve sağlıklı köpeklerde D vitamini düzeyleri incelendi. 20 adet çalışma grubu ve 20 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 40 adet köpek değerlendirildi. Örnekler Savant marka Beijing Biotechnology Co. Ltd. 25-OH- D3 gibi serum plazma veya kan örneğinde 25-OH- D3 düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla geliştirilen test kitleri ile test edildi. D vitamini değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiki açıdan önemsiz bulundu ($P>0,05$). Sonuç olarak, D vitamini düzeylerinde hastalıktan bağımsız olarak beslenme ve barınmanın etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla araştırmaların yapılması fayda sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Antijen, Canine Distemper Virus, D vitamini, Köpek

ABSTRACT

Vitamin D Levels in Dogs Infected with Canine Distemper Virus

In this study, vitamin D levels were investigated in Canine Distemper Virus-infected and healthy dogs of both sexes, different age groups and breeds with acute or subacute symptoms brought to private clinics in and around Antalya. A total of 40 dogs, 20 in the study group and 20 in the control group, were evaluated. Examples Savant brand Beijing Biotechnology Co. Ltd. It was tested with test kits developed for the quantitative determination of 25-OH- D3 levels in serum plasma or blood samples, such as 25-OH- D3. When vitamin D values were compared with the control group, the difference between the two groups was found to be statistically insignificant ($P>0,05$). As a result, it is thought that nutrition and accommodation may be effective in vitamin D levels independently of the disease. Further research on this issue may be beneficial.

Keywords: Antigen, Canine Distemper Virus, Dog, Vitamin D

1. GİRİŞ

Ülkemizde kültürel yapının etkisiyle birbirine yakın hayatlar yaşanmaktayken ve hayvanlarla olan ilişkiler genellikle köy ve çevresinde yayginken evcil hayvanlarla birlikte yaşam giderek artmaktadır (Suna, 2019). Evcil hayvan sahibi olmak maliyetli olsa da çoğu insan bunun kusursuz hissettirdiğini bildirmektedir. Çünkü bu hayvanlar zamanla ailenin bir üyesi olmaktadır (Kaplan ve Kaplan, 2020).

Evcil hayvanlarda ortaya çıkan enfeksiyöz hastalıklar veteriner hekimleri ve hayvancılıkla uğraşanları doğrudan, halk sağlığını ise zoonotik hastalıklar sebebiyle dolaylı olarak etkilemektedir. Bu nedenle hayvan hastalıklarının kontrolünde ve sona erdirilmesinde aşı uygulamaları hayvan sağlığı ve halk sağlığı açısından oldukça önemlidir (Altuğ ve ark, 2013). Köpeklerde görülen önemli hastalıklardan olan Distemper, etkili bir biçimde yapılan aşı uygulamalarına rağmen dünyada birçok yerde gözlemlenmektedir. Virüs ilk hareket yeri olarak lenfoid dokulara yerleşmekte ve immun sistem baskılanmaktadır (Yarım ve Yağcı, 2006). Şaşırtıcı bir şekilde ev içinde ve serbest yaşayan hayvanlar doğal olarak Canine Distemper Virüsüne (CDV) maruz kalmakta ve ensefalomyelit gelişmektedir (Summer ve Appel, 1994).

Vitaminler metabolik fonksiyonlarda görev alan enzim ve proteinlerin yapısına girerek biyolojik olayları düzenlerler. Bu nedenle metabolizma için büyük öneme sahiptirler (Akkoyun ve ark, 2014). D vitamini birçok hayvan türünde kalsiyumdan yararlanımı ve verimi arttırmaktadır. Ayrıca D vitamininin birçok kanser türü, koroner arter hastalığı, hiperparatiroidizm ve tüberküloza karşı koruduğu bilinmektedir (Kaya, 2020). D vitamini kazanılmış bağışıklık üzerinde sınırlandırıcı etki göstermektedir. 1,25 (OH) 2D, dendritik hücre gelişimine ve antijen salınımına etki ederek T hücrelerin aktivasyonunu da dolaylı olarak azaltmaktadır. Böylece otoimmün hastalıklarının oluşumunu engellemektedir (Çelenk, 2021). D vitamininin immun sistem üzerindeki etkileri nedeniyle immunmodülatör özelliği ve yangı ile ilişkisi konusunda çalışmalar yapılmaktadır (Kaya, 2020).

Çalışmamızda ölümcül bir hastalık olan Distemper ile enfekte köpeklerde, D vitaminin düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

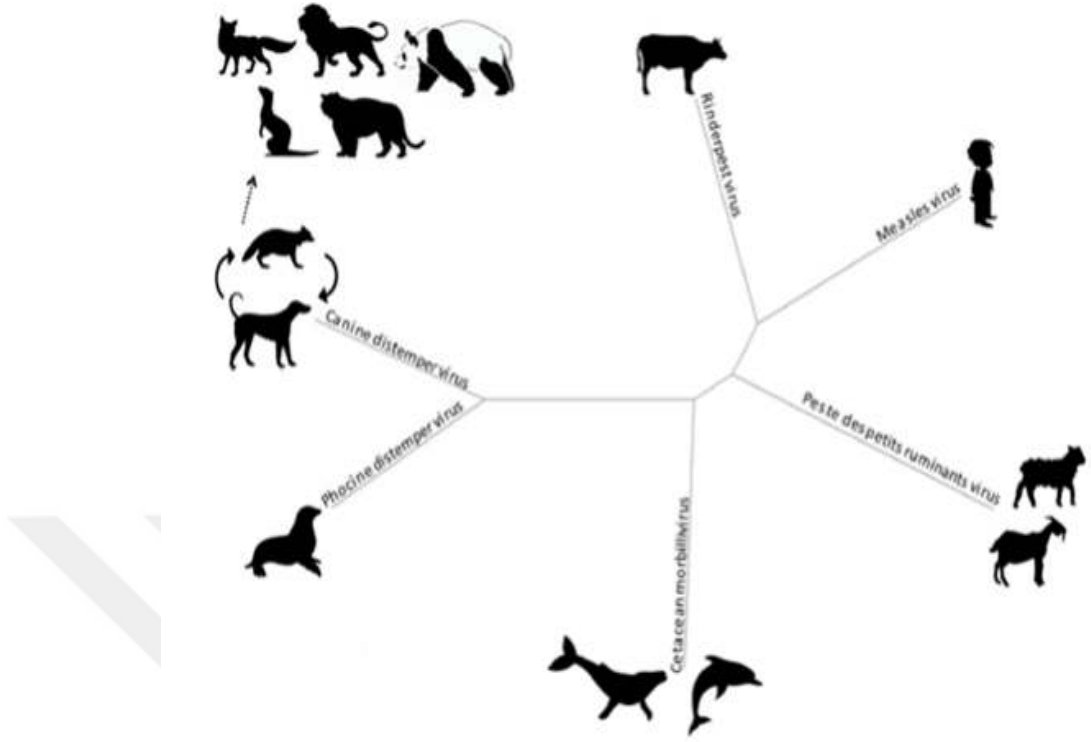
CDV, köpeklerde ve etçillerde ölümcül sonuçlara yol açabilen Morbillivirüs cinsine ait tek zincirli, segmentsiz bir Ribonükleik Asit (RNA) virüsüdür (Lempp ve ark., 2014). Paramyxoviridae ailesi Mononegavirales takımı içerisinde yer alır. Morbillivirus, Paramyxoviridae ailesinde bulunan 7 cinsten biridir (Afonso ve ark., 2016).

Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin CDV sınıflandırılması ve morbilliviruslar Tablo 2.1.1.'de listelenmiştir.

Tablo 2.1. Canine distemper virusunun sınıflandırılması (ICTV 2018b)

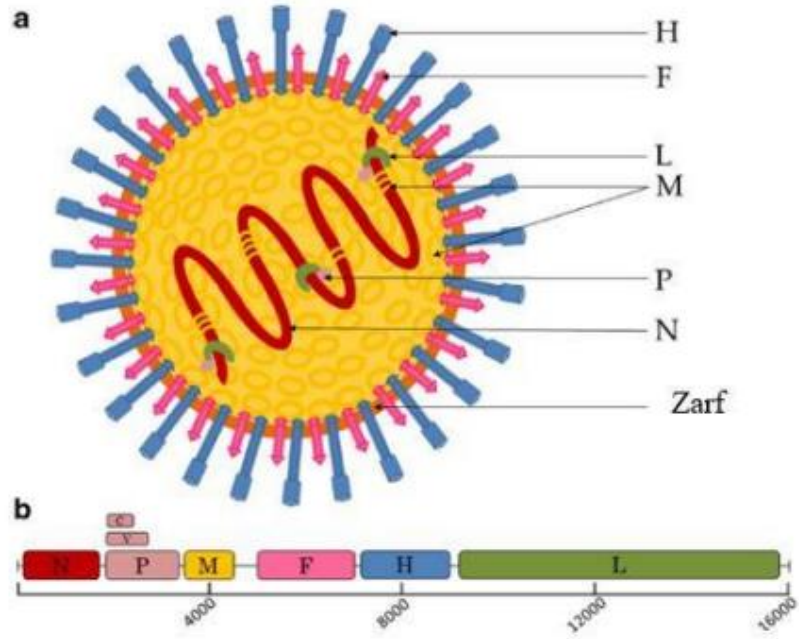
Aile	Alt aile	Cins	Tür
Paramyxoviridae	<i>Avulavirinae</i>	<i>Aquaparamyxovirus</i>	<i>Morbillivirus canis (CDV)</i>
		<i>Ferlavirus</i>	<i>Morbillivirus caprinae (PPRV)</i>
		<i>Henipavirus</i>	<i>Morbillivirus ceti (CeMV)</i>
	<i>Metaparamyxovirinae</i>	<i>Jeilongvirus</i>	<i>Morbillivirus felis (FeMV)</i>
	<i>Orthoparamyxovirinae</i>	<i>Narmovirus</i>	<i>Morbillivirus hominis (MeV)</i>
	<i>Rubulavirinae</i>	<i>Morbillivirus</i>	<i>Morbillivirus pecoris (RPV)</i>
		<i>Respirovirus</i>	<i>Morbillivirus phocae (PDV)</i>

CDV konakçı aralığı; Canidae (köpek, kurt, tilki, çakal), Procyonidae (rakun, kinkaju ve koati), Mustelidae (dağ gelinciği, kokarca, vizon, porsuk, sansar), Ursidae (ayı), Hyaenidae (sırtlan), Tayassuidae (pekari), Cercopithecidae (uzun kuyruklu maymungiller)'den oluşmaktadır. Toplu olarak etçil veya etçil olmayan yirmiden fazla familyanın etkilendiği bildirilmiştir (Karki ve ark., 2022).



Şekil 2.1. Morbillivirüslerin genomlarına dayanan filogenetik ağaç (Budaszewski ve Messling, 2016).

CDV molekülleri yaklaşık 150 nm çapa sahip pleomorfik, genellikle küresel, bölümlere ayrılmamış tek bir negatif sarmal içeren zarflı viryonlardır. CDV genomu 15,690 nükleotid içermekte ve sekiz protein kodlamaktadır (Şekil 2.2.) (Rendon-Marin ve ark., 2019).



Şekil 2.2. CDV genom organizasyonu, a: Enine kesitteki CDV şematik görünümü; b: CDV genomik RNA (3'-5') haritası (H: Hemagglütinin proteini, F: Füzyon proteini, L: Polimeraz proteini, M: Matriks proteini, P: Fosfoprotein, N: Nükleokapsid proteini) (Rendon-Marin ve ark., 2019)

CDV' nin ultraviyole ışınlar, ısıya, kurumaya, kloroform, eter, fenol (%0,75) gibi deterjanlara, formaldehit (<%0,5) ve oksitleyici ajanlara karşı oldukça duyarlı olduğu bildirilmiştir (Appel ve Gillespie, 1972). 50-60 °C'den fazla olan sıcaklıklarda 30 dakika içinde inaktive olabilmektedir (Greene ve Appel, 1998).

2.2. Epidemiyoloji

CDV birçok etçil türü için ölümcül bir hastalık kaynağıdır ve foklar, yunuslar, balinalar ve domuz balıkları gibi türlerde CDV ile ilişkili virüsler saptanmıştır (Patel ve ark., 2012). Köpeklerdeki distemper vakaları dünya üzerindeki pek çok ülkede kaydedilmiştir (Fisher ve ark., 2016).

Hastalığa karşı en duyarlı hayvanların özellikle 4-6 aylık yavru köpekler olduğu bilinmektedir (Altıntaş ve ark., 1989). Düzenli olarak aşılama yapılmayan ve sokak köpeklerinin yoğun olduğu bölgelerde görülme oranı yüksektir (Diaz ve ark.,

2016). Köpeklerdeki enfeksiyonun kuduzdan sonra en yüksek mortalite oranına sahip hastalık olduğu görülmüştür (Deem ve ark., 2000).

CDV en fazla solunum akıntılarında bulunmakta ve genellikle aerosol yolla yayılmakta olsa da idrar gibi diğer vücut salgıları ve dokularında da görülebilmektedir (Shen ve ark., 1981). Virüs ile kontamine olan mama ve su kaplarını sağlıklı köpeklerin kullanması da bulaşmaya neden olmaktadır (Hoskins, 2010).

Hastalığın görüldüğü belirli bir mevsim yoktur ancak soğuk aylarda daha çok ortaya çıkmaktadır. Brakiosefalik köpeklerin dolikosefalik köpeklere göre hastalığa daha az yakalandığı ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Greene, 2013).

2.3. Patogenez

Virüsün ana bulaşma yolları doğrudan temas ve enfekte aerosol damlacıklarının solunmasıdır fakat virüs oda sıcaklığı ya da daha düşük sıcaklıklardaki kontamine nesnelerle de bulaşabilmektedir (Krakowka ve ark., 1980; Kapil ve Yeary, 2011).

Nazal veya oral yolla vücuda giren virüs, lenfoid doku ve mukoz membran hücrelerine saldırarak lenfoid dokularda replike olmaya başlar ve kuvvetli bir şekilde immün sistemin baskılanmasına sebep olur (Appel ve Summers, 1995; Lempp ve ark., 2014). Virüs replikasyondan sonra ilk viremik faz sırasında kan ve lenf yoluyla uzak hematopoetik dokulara yayılır (Beineke ve ark., 2009). İlk klinik belirtiler letarji, dehidrasyon, anoreksi ve kilo kaybını içerir ve bunları etkilenen organlara bağlı daha belirgin klinik belirtiler izler. İki aşamalı ateşin gelişimi bu hastalık için karakteristiktir (Wright ve ark., 1974).

Enfeksiyonun 3-4. günlerinde virüs, kan aracılığıyla kemik iliği, timus, servikal ve mezenteriyal lenf düğümleri ile mide ve bağırsakların lamina propriasındaki makrofajlara ulaşır. Bu süreçte iki fazlı ateş yükselmesinin ilk fazı meydana gelir (Murphy ve ark., 1999; Maclachlan ve Dubovi, 2011). Enfeksiyonun başlamasını takip

eden 8-10 gün içinde meydana gelen ikinci viremi ile sıklıkla yüksek ateşin ortaya çıktığı gözlemlenir (Appel, 1969).

Merkezi sinir sistemindeki viral aktivitenin etkisi ile yavru ya da bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanlarda enfeksiyonun erken evrelerinde akut ensefalit görülmektedir. CDV gri ve beyaz maddede multifokal lezyonlara neden olmakta ve gri maddedeki lezyonların nöronal enfeksiyon ile nekroz içermesi polioensefalomazi ile sonuçlanabilmektedir. Beyaz maddedeki hasarlar ise miyelin lezyonları ile tanımlanır ve glial hücrelerdeki viral replikasyon ile bağlantılıdır (Carvalho ve ark., 2012). CDV özellikle beyin beyaz maddesi içerisinde yer alan glia hücrelerini hedef alır ve bu bölgede demiyelinizasyona neden olur. (Zurbriggen ve ark., 1998; Vandeveld, 2004). Orta düzeyde bağışıklık gelişen köpeklerde virüs esas olarak epitel dokulara dağılır ve ayak tabanları başta olmak üzere, epitelyum ve sinir dokusu gibi belirli dokularda kalıcı olur. Bu durum, söz konusu dokularda gecikmiş klinik semptomların ortaya çıkmasına yol açar (Krakowka ve ark., 1987; Stevens ve Osburn, 1976).

Köpeklerde distemper hastalığının akut fazında etkin bir antiviral nötralizasyon yanıtı gelişmez; antiviral antikorlar olarak bilinen immunoglobulin M (IgM) sınıfı antikorlar enfeksiyonun başlamasından yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar (Barben ve ark., 1999).

Enfeksiyonun 14. gününden itibaren hücresel ve humoral yanıtı başarıyla oluşturan köpeklerde enfeksiyon geriler ve hastalığa dair klinik semptomlar kaybolur (Ho ve Babiuk, 1979). Aşılanmış ve enfekte köpekler antikor titresinden bağımsız olarak T hücre spesifik bir immün yanıt gösterir (Krakowka ve ark., 1987). Enfeksiyon geçiren köpeklerde devam eden antiviral lenfosit aracılı sitotoksiste klinik sonuçların belirlenmesinde önemli bir faktördür. Etkili bir hücresel immünite virüsün eliminasyonuna yol açarken bu immünitinin eksikliği virüsün merkezi sinir sisteminde persistansı ile ilgilidir (Appel ve ark., 1982).

2.4. Klinik Bulgular

CDV enfeksiyonları, hastalığın multisistemik yapısı nedeniyle çok çeşitli klinik semptomlara yol açabilir. Temelde solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemini etkileyen belirgin klinik bulgular görülmektedir (Summers ve Appel, 1994; Thulin ve ark., 1992).

Enfeksiyonun başlamasından 2-3 hafta sonrasında akut sistemik hastalık belirginleşir (Williams, 2001). Virüsün vücut içinde çoğalıp yayılması belirgin klinik belirtilere yol açar. Bu belirtiler arasında yüksek ateş, göz ve burundan serözden mukopurulente değişen akıntılar, göz iltihabı, öksürük, nefes darlığı, enerji düşüklüğü, azalan iştah, deride döküntüler, kusma ve ishal (kan içerebilir) yer alır (Appel ve ark., 1982; Winters ve ark., 1983; Krakowka ve ark., 1985). Bazı hayvanlarda nadiren de olsa kontrolsüz idrar ve dışkı sızıntısı görülebilir. Kötü kokulu dışkı mukuslu bir yapıya sahip olabilir ve zaman zaman kan damlacıkları içeren şeritler barındırabilir (Gillespie ve ark., 1956).

Nörolojik semptomlar sistemik hastalık belirtileriyle aynı zamanda ya da 2-3 hafta sonrasında ortaya çıkabilir. Bu belirtiler ilerleyici ve çeşitlidir, etkilenen beyin bölgesine göre farklılık gösterir (Greene ve Appel, 1998). İleri yaşlardaki kronik enfeksiyon durumlarında nadiren karşılaşılan bir durum da "Yaşlı Köpek Ensefaliti" olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda subakut veya kronik olarak ilerleyen bir panensefalit gelişir. Hastalığın lezyonları merkezi sinir sistemine özgüdür (Vandevelde ve Zurbringer, 1995).

Miyoklonus, tek bir kasın veya kas grubunun ritmik olarak titremesi, köpeklerde distemper hastalığının yaygın bir semptomudur ve vakaların yaklaşık %40'ında rastlanır. Bu durum genellikle bacak ve baş kaslarını etkilerken daha seyrek olarak gövde kaslarını da etkileyebilir. Miyoklonus, köpek distemperinin ayırt edici bir özelliği olarak görülse de başka inflamatuvar hastalıklarda da belirebilir (de Lahunta, 1983).

Erken gelişim dönemlerinde, kalıcı dişler ortaya çıkmadan önce yaşanan enfeksiyonlar, ameloblastlara zarar verebilir ve mine hipoplazisine sebep olabilir

(Dubielzig ve ark., 1981; Bittegeko ve ark., 1995). Gebelik döneminin farklı aşamalarında ortaya çıkan enfeksiyonlar; düşük, ölü doğum, sağlıklı yavru doğumu ve kısırlık gibi sonuçlara yol açabilmektedir (Sykes, 2014; Greene ve Vandeveld 2012).

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik Tanı

Köpek distemper enfeksiyonunun teşhisi benzer belirtiler gösteren birçok hastalık nedeniyle zor olabilir. Distemperin solunum belirtileri diğer köpek solunum hastalıkları ile karıştırılabildiği gibi kusma ve ishal yaratan diğer sebepler de (köpek parvovirüsü, koronavirüs, bakteriyel enfeksiyonlar, iç parazitler) ayırt edilmelidir. CDV enfeksiyonlu ve nörolojik semptomlar gösteren hayvanların bazen kuduz olduğu düşünülebilir. Bu nörolojik belirtiler diğer enfeksiyonlar, travmalar veya toksin alımı ile karıştırılmamalıdır (Kapil ve Yeary, 2011).

Yalnız klinik göstergelere bakarak net bir tanıya varmak güçtür ve kesin teşhis için diğer laboratuvar testlerinin yapılması şarttır (Woma, 2008).

2.5.2. Laboratuvar Bulguları

Akut CDV enfeksiyonuna sahip bir köpeğin hematolojik profili genellikle anemi, trombositopeni, mutlak lenfopeni, nötropeni ve monositopeni şeklinde görülmektedir (Shell,1990). CDV kaynaklı lenfopeninin enfeksiyondan sonra görülen erken bir durumdur ve lenfosit tükenmesinin derecesi hastalığın şiddeti ve lenfoid dokular ile merkezi sinir sistemindeki CDV antijen varlığıyla ilişkilidir (Schobesberger ve ark., 2004). CDV 'nin tespiti için kan, konjonktival akıntı ve dokular dahil olmak üzere çeşitli örnek türlerinden yararlanılabilmektedir (Appel ve Summers, 1999).

Radyografik incelemeler viral pnömoninin tespitinde faydalı olabilirken, çeşitli serolojik testler de (immünoenzimatik test, direkt ve indirekt immunofloresans, serum nötralizasyon testi ve immunofloresan teknikleri gibi) viral antijenleri belirlemek için

kullanılmaktadır. Ancak bu testlerin çoğu önemli sınırlamalara sahiptir ve zaman zaman yanlış pozitif sonuçlar üretebilir (Pardo ve ark., 2005). Serolojik tanı yöntemlerinin karşılaştığı sorun, pozitif bir test sonucunun enfeksiyon sonucu doğal olarak oluşan antikorlar ile aşılardan kaynaklanan antikorlar arasındaki farkı belirleyememesidir. Canlı, modifiye edilmiş aşılar kullanıldığında serolojik testlerin sonuçları üzerinde yaklaşık 3-4 hafta süreyle etkili olabilir ve bu durum yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (Kapil ve Yeary, 2011).

2.5.3. Nekropsi Bulguları

Postmortem histopatolojik tanı amacıyla obduksiyondan sonra dalak, bademcik, lenf düğümleri, mide, böbrek, akciğer, duodenum, idrar kesesi ve beyin gibi dokulardan örnekler alınmaktadır. Bu dokular standart prosedürlerle işlenip konvansiyonel boyalar, immünfloresan antikorlar veya immünohistokimyasal monoklonal antikorlar kullanılarak boyanır. İmmünohistokimya, parafinle sabitlenmiş kesitlerde köpek distemper virüsü antijenlerini saptamada en faydalı yöntemlerden biri olarak kabul edilir (Hewicker ve ark., 1990).

2.6. Tedavi

Morbillivirüslere karşı etkili bir antiviral tedavisi halen bulunmamaktadır (Vandevelde, 2004). Fakat gelişen ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi yürütülebilir (Murphy ve ark., 1999).

Sinirsel formda görülen klinik belirtileri azaltmak için antikonvüzyonel ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılabilir (Greene ve Appel, 1998). Hasta hayvanlar güçlü bir immun yanıt geliştirdiğinde virüs dokulardan temizlenerek tamamen enfeksiyondan kurtulmaktayken zayıf immun yanıt geliştirenlerde virüs epitelyal dokulara ve merkezi sinir sistemine erişerek sinirsel belirtileri oluşturmaktadır (Tipold ve ark., 1992).

Spesifik immunglobulinler enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılabilir ve en büyük faydaları enfeksiyonların erken döneminde kullanıldığında görülmektedir. Canin Distemper virüs, Parvovirüs ve Adenovirüse

karşı yüksek yoğunlukta antikor birleşimleri içeren ticari hiperimmün immunglobulin preparatları bulunmaktadır (Greene ve Vandevelde, 2012).

Yarım ve Yağcı yaptıkları çalışmada Canine Distemper sinirsel formu görülen köpeklerde plazma vitamin A ve beta-karotin düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu vitaminlerin takviyesinin Canin Distemper klinik bulgularının hafifletilmesinde faydalı olabileceği kanısına varmışlardır (Yarım ve Yağcı, 2006). Etkinliği kanıtlanmamış olsa da C vitamininin köpeklerde Distemper hastalığı için bir tedavi olarak kullanılabileceği savunulmuştur (Greene ve Appel, 2006).

2.7. Korunma ve Kontrol

Canine Distemper virüs enfeksiyonlarının önüne geçmenin anahtar yolu vaktinde ve düzenli olarak aşılama yapmaktır (Sykes, 2014). Köpeklerde Canine Distemper virüse karşı aktif bağışıklık canlı ve attenüe aşılarla oluşturulurken vahşi veya egzotik hayvanlarda inaktif aşılar kullanılmaktadır (Chappuis, 1995).

Köpeklerde maternal antikorlar anneden plasenta ve kolostrum yoluyla yavruya aktarılmakla birlikte hastalıktan korunmada erken dönem için en önemli yoldur. Bu antikorların yaklaşık olarak %3'ü uterus, %97'si kolostrum ile yavruya geçmektedir (Pardo ve ark., 2005).

Hastalığın bulaşıcılığı ve yüksek ölüm oranı sebebiyle hasta köpekler hızla karantinaya alınmalı ve uygun destek tedaviye hemen başlanılmalıdır. Bundan dolayı teşhis sürecinin hızlı olması çok önemlidir. (Martella ve ark., 2008).

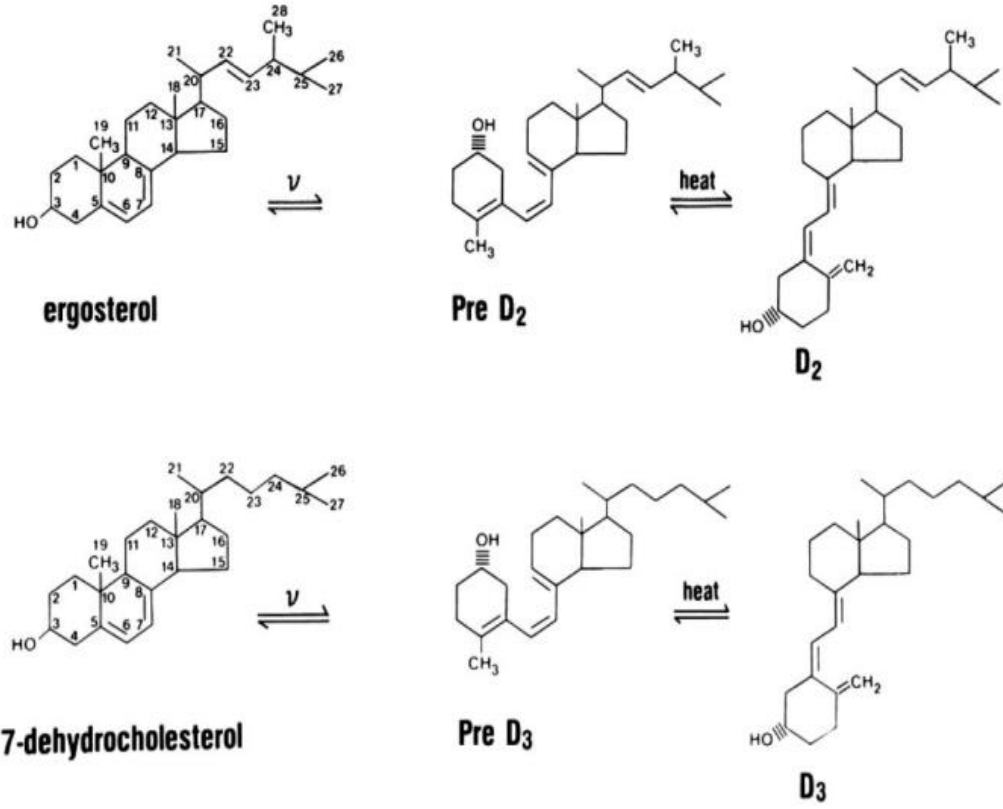
2.8. D Vitamini

D vitamini birbirinden farklı biyolojik fonksiyonlarda yer almaktadır. Kemik gelişimi için iskelet metabolizmasından kalsiyum dengesinin sağlanması, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi fonksiyonlarını düzenlemektedir (Erbay ve ark., 2019).

Vücuttaki D vitamininin %90-95 oranı güneş ışığı ile üretilmektedir. Bu vitamini çok az besin içermekte olup derideki 7-dehidrokolesterolün UVB radyasyonu ile sentezlenmektedir (Gürol, 2019). D vitamini güneş ışınlarının deriye temas etmesiyle üretilen, sekosteroid yapıda olan, yağda çözünen bir prohormon olarak ifade edilmektedir. Ayrıca insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olarak bilinmektedir (Akçam ve Dereci, 2019). D vitaminleri kalsiferoller olarak da bilinirler ve benzer etkiye sahip on kadar bileşikten oluşurlar. Bunlardan kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) biyolojik olarak en önemlileridir (Kaya, 2020).

2.8.1. D Vitamini Yapısı ve Kaynakları

D vitamini hayvansal kaynaklı D3 vitamini ve bitkisel kaynaklı D2 vitamininin toplamıdır. Ultraviyole ışınlar ile metabolizmada aktif hale gelmektedirler (Erbay ve ark., 2019). D2 vitamini besinlerle birlikte alınan ve bitkilerde bulunan provitamin halindeki ergosterolün ultraviyole ışınlar etkisiyle dönüşümüyle oluşmaktadır (Aksoy vd., 2012). Ergosterol deride birikerek UVB ışınlarının etkisiyle stratum basale, stratum spinosum katmanında ergokalsiferole (D2 vitamini) dönüşmektedir (Acarkan, 2015). Deri altındaki 7-dehidrokolesterol morötesi ışığı absorbe eden melanin pigmentasyon düzeyi ve güneş ışığına maruz kalmanın oranına göre endojen yolla kolekalsiferole yani D3 vitaminine çevrilmektedir (Karabulut, 2020).



Şekil 2.3. D2 ve D3 vitamini sentezi (Bikle, 2009)

D2 ve D3 vitamini sadece D2 vitamininin sahip olduğu yan zincir bakımından birbirinden farklıdır. D2 vitamininde C22 ile C23 arasında bir çift bağ ve C24'te bir metil grubu bulunmaktadır. Bu farklılıklar DBP ve metabolizmaya bağlanmayı bir miktar değiştirmektedir (Bikle, 2009).

D3 vitamini gerçek bir vitamin değildir, bir hormon öncü maddesidir ve hayvansal besinlerle alınarak vücutta sentez edilmektedir. Kolekalsiferol iki basamaklı aktifleşme işleminden sonra D vitamininin etkin formu 1,25-dihidroksikolesalsiferol'a (kalsitriol) dönüştürülmektedir (Acarkan, 2015). Kalsitriol hormon benzeri çalışır. Genel fonksiyonları; plazma kalsiyum düzeyini düzenlemek, duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırmak, böbreklerde kalsiyum kaybını engellemek, parathormon sentezini azaltmak, insülin yapımı ve kemik rezorpsiyonunu artırmaktır (Karabulut, 2020). Böbreklerden kalsiyumu geri emerek atılımını azaltır ve kemiklerdeki osteoklastik aktiviteleri uyarak kalsiyum seviyesinin korunmasını sağlamaktadır (Kaya, 2020).

D vitamini; beslenme kaynakları, UVB ile endojen sentez ve takviyeler olmak üzere üç potansiyel kaynaktan alınabilmektedir (Priestl ve ark., 2013). Deniz ürünlerinden somon balığı, ton balığı, uskumru, sardalya ve diğer gıdalardan yumurta sarısı, süt, brokoli, maydanoz, yeşil soğan, su teresi D vitamininden zengindir. Yalnız hiçbir gıda günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermemektedir (Ataş ve ark., 2008). D vitamininin en önemli kaynağı güneş ışınlarıdır. Güneş ışınlarından faydalanmak için güneş ışınlarının açısı UV 290-315 olmalı ve direkt deriyle temas etmelidir (Gülbüz ve Yetiş, 2017).

2.8.2. D Vitamini Metabolizması

D vitamini yağda eriyen vitaminlerdendir ve az bir kısmı besinlerle karşılanmakta iken büyük kısmı deride sentezlenir (Çelenk, 2021). Besinlerle alınan ergokalsiferol ya da deride sentezlenen kolekalsiferol biyolojik olarak aktif olmadığından aktif forma dönüştürülmesi gerekmektedir. D vitamini ve metabolitleri vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile taşınmaktadır. Karaciğerde dolaşımdaki ana formu 25-hidroksivitamin D'ye (kalsifidiol) dönüştürülerek böbrek proksimal tübül hücre yüzeyindeki megalin ile hücre içine alınmaktadır (Aylıkçı, 2021). Sistemik dolaşımdaki bu form D vitamininin vücuttaki düzeyinin ölçülmesine de yardımcı olmaktadır. 25-hidroksivitamin D parathormonun etkisiyle böbreklerde ikinci kez hidroksilasyonla aktif olan 1,25-dihidroksivitamin D haline gelmektedir (Karabulut, 2020). 1,25-dihidroksivitamin D sentezi parathormon tarafından serumdaki kalsiyum değişimleriyle düzenlenmektedir. Hipokalsemi parathormon üretimini uyarır ve böylelikle 1,25-dihidroksivitamin D sentezinin de uyarılması sağlanır. Oluşan bu bileşik negatif feedback etkisiyle parathormon düzeyini düşürmektedir (Gürol, 2019).



Şekil 2.4. D vitamini metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011).

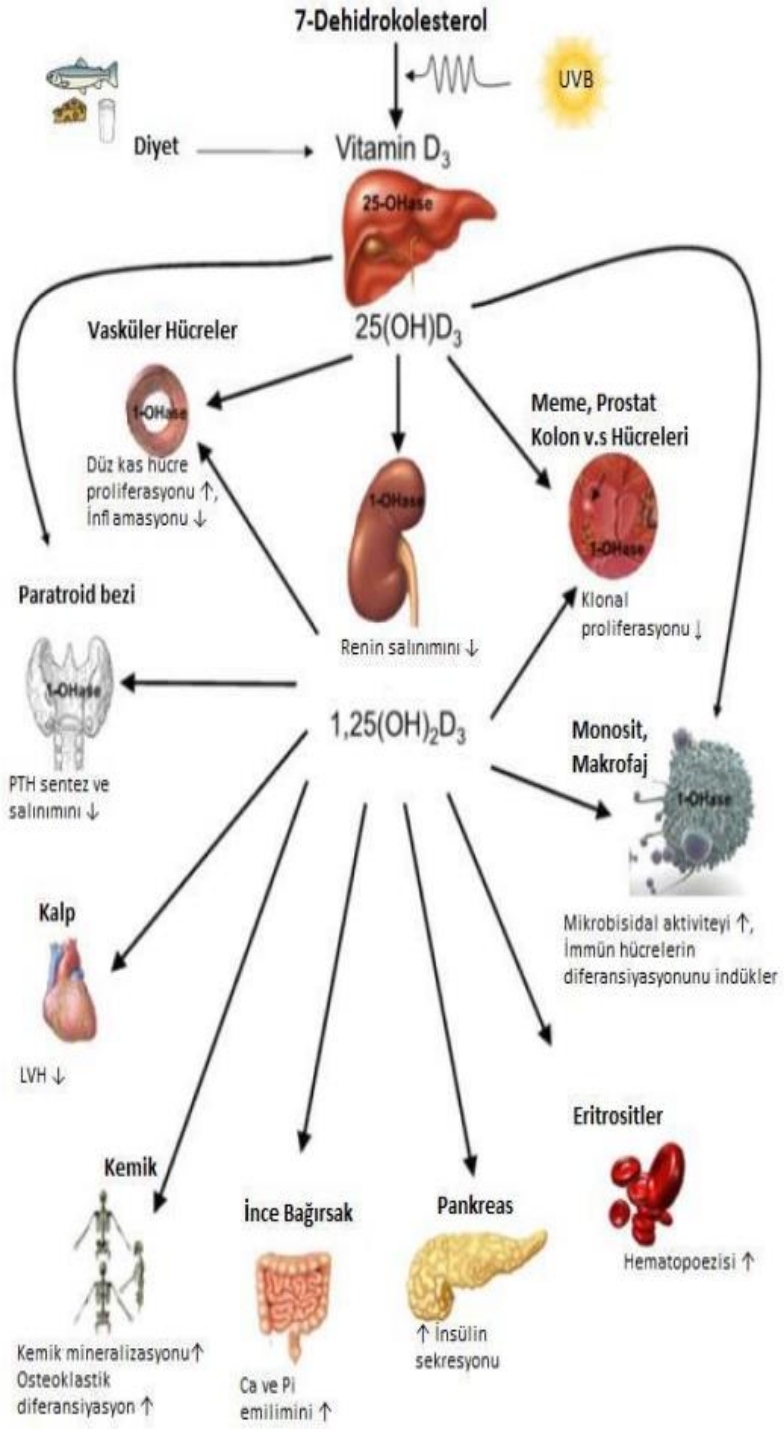
D vitamini sentezinde ilk basamakta karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25-hidroksivitamin D, ikinci basamakta 25-hidroksivitamin D 1-alfahidroksilaz enzimiyle hidroksillenerek böbrekte 1,25-dihidroksivitamin D oluşmaktadır (Gürol, 2019). Parathormon böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimini uyararak 1,25(OH)₂ D₃ sentezlenmesini sağlamaktadır (Yener, 2005).

D₃ vitamini, oluşumu güneş ışınlarının etkisiyle deride başlayan bir hormon türevidir. Ultraviyole ışınlar ile deride provitamin D oluşmaktadır (Şahin ve ark., 2000).

D vitamini aktivitesinin çoğu VDR (vitamin D reseptörü) olarak bilinmekte olan bir nükleer transkripsiyon faktörüyle gerçekleşmektedir. 1,25 dihidroksivitamin D hücre çekirdeğinin içinde VDR ile birleşmekte ve retinoik asit X reseptörü (RXR) bu birleşmeyi güçlendirmektedir. VDR/RXR birleşimi 1,25 dihidroksivitamin D varlığında DNA'nın D vitaminine cevap veren elementler (VDRE) olarak adlandırılan küçük dizilerine bağlanarak çok sayıda genin yazılımını sağlayacak faaliyetleri başlatmaktadır (Acarkan, 2015).

2.8.3. D Vitamininin Etkileri

D3 vitamini kemik, bağırsak, böbrek gibi organlar üzerinde etkili olarak kana kalsiyum geçişini düzenlemektedir (Bikle, 2014). Aktif D vitamininin ana işlevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak parathormonla birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamak ve böylelikle kemik mineral dansitesini en uygun düzeyde devam ettirmektir (Sevinçler, 2018). Son yıllarda yapılan araştırmalarla 1-alfahidroksilaz enziminin böbrekler dışında epidermis, makrofaj, bağırsak, meme, prostat ve pankreasta da bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bununla beraber 1,25(OH)₂D'nin üretimi için yeterli düzeyde 25(OH)D bulunmasının gerektiği görülmüştür. 1,25(OH)₂D reseptörleri timüs, meme bezi ve lenfoid dokularda bulunmaktadır. Bu da D vitamininin bu dokularda da önemli görevleri olduğunun göstergesidir (Kaya, 2020). D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizma dengesini düzenlemesi dışında aktif formu 1,25-dihidroksivitamin D3 nükleer reseptör etkisiyle hücre farklılaşması ve büyümesiyle alakalı birçok genin işleyişini de düzenlemektedir (Yılmaz, 2020).



Şekil 2.5. D vitamini sentezi ve hedef organlar (Valdivielso ve ark., 2009).

D vitamininin hormonal aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D₃ merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin sistemlerde hücre farklılaşmasında

görev almaktadır ve fizyolojik etkisini D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak göstermektedir. Bu reseptör kemik metabolizmasındaki hücreler dışında pankreas, endotelial hücreler, hematopoetik hücreler, kardiyak ve iskelet kası hücrelerinde de yer almaktadır (Vural ve ark., 2014).

D vitamini kemik sağlığının korunmasında ve kırıkların iyileşmesinde belirgin bir role sahiptir. D vitamini düzeyi kırık oluşumunda iyileşmeyi etkilemektedir. Bundan dolayı ortopedik cerrahide hastalıkların ve komplikasyonların engellenmesi için D vitamini düzeyleri takip edilmelidir (Erbay ve ark., 2019).

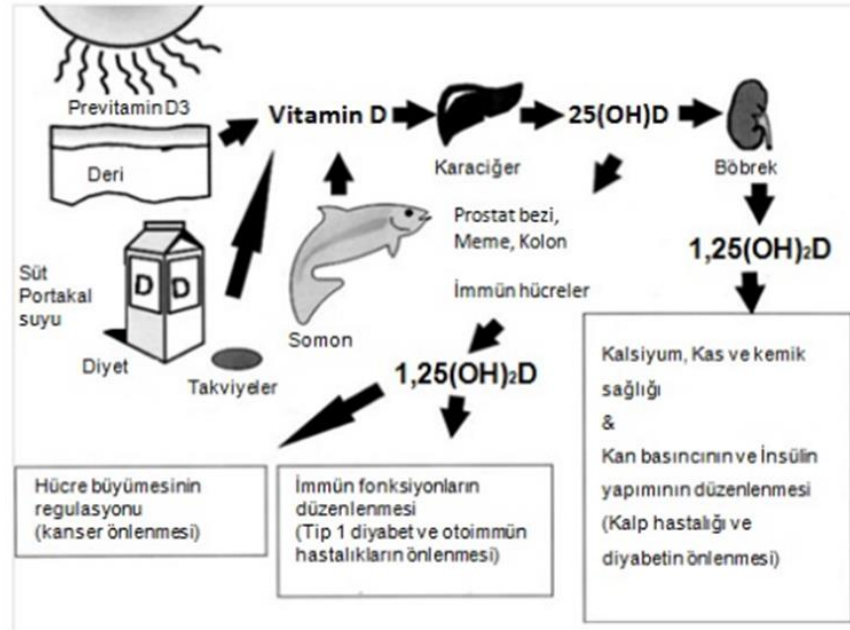
D vitamini kazanılmış bağışıklık üzerinde sınırlayıcı bir etkiye sahiptir. 1,25-dihidroksivitamin D dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve antijen üretimini azaltarak T hücre aktivasyonunu dolaylı olarak azaltmaktadır. Bu şekilde otoimmün hastalıkların oluşması önlenmektedir (Çelenk, 2021). D vitamini bağışıklık sisteminde antimikrobiyal faaliyetleri desteklerken inflamatuvar aktiviteyi ve adaptif immün cevabı başlatma kapasitesini azaltmaktadır (Asilsoy, 2011). Monositlerin makrofajlara farklılaşmasına, makrofajlarda lizozomal enzim asit fosfatazı ve hidrojen peroksidadı aktive ederek makrofajların fagositozuna etki eden D vitamini; antikör üretiminin artmasına sebep olan IL-5 ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'u da uyarmaktadır (Erdoğan ve Atalay, 2018).

D vitamininin kanserden korunmada etkisi ile ilgili yapılan laboratuvar çalışmalarında güçlü biyolojik kanıtlar ortaya çıkmıştır. D vitamini hücrenin büyümesini ve yangının sınırlanmasını düzenlemekte olan, kanser hücrelerinin yayılmasına izin veren sinyal moleküllerini azaltan bazı genleri önleyebilmekte ya da aktifleştirebilmektedir. Kanserden korunma ve D vitamini arasındaki en önemli ilişki kolon kanserinde görülmüştür. Ancak D vitamininin kanser riskiyle ilgili olduğu düşünülmüş olsa da; hangi dozlarda yararlı ya da zararlı olduğu ve hangi kanser türlerinde etkili olduğu bilinmemektedir (Ünlü ve ark., 2016).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin gevşemesini hızlandırdığı ve kalbin diyastolik işlevlerini iyileştirdiği görülmüştür (Uçan ve Delibaşı, 2015). Koroner hastalıklar, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü

ve felç gibi hastalıkların oluşmasında D vitamininin etkisinin olduğu tahmin edilmektedir (Erbay ve ark., 2019). D vitamini vasküler koruyucu etkilerini nitrik oksit (NO) sentezini artırarak, makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesini önleyerek, vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve migrasyonunu azaltarak, endotelial yapışma moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak gerçekleştirmektedir (Uçan ve Delibaşı, 2015).

D vitamini reseptörleri iskelet kası ile yağ dokusunda bulunmaktadır ve çevresel insülin duyarlılığının belirlenmesinde etkili olmaktadır. D vitamini insülin faaliyetlerini doğrudan insülin reseptörünü güçlendirerek veya dolaylı olarak hücre içi ve hücre dışı kalsiyum akışını değiştirerek düzenlemektedir (Karagöl ve Atak, 2016).



Şekil 2.6. Vitamin D'nin fizyolojik etkileri (Holick, 2004).

D vitamini fizyolojik olarak birçok işleve sahiptir. Eksikliğinin kalsiyum metabolizmasında görülen bozukluklar, tümör, kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabet ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olduğu görülmüştür (Wacker ve Holick, 2013). D vitamini absorpsiyonuna etki eden faktörler; cinsiyet, yaş, genetik, diyet, fiziksel aktivite, cilt rengi ve kalınlığı, güneş ışınları, mevsim, D vitamini kan düzeyi,

alınan D vitamininin dozu ve formudur (Akçam ve Dereci, 2019). Serum 25(OH)D, D vitamininin durumu için en doğru belirteçtir (Prietl ve ark., 2013).

2.8.4. D Vitamini Eksikliği

Organizmanın D vitamini düzeyi kritik seviyenin altına düştüğünde veya bağırsaklarda kalsiyum absorpsiyonu yetersiz kaldığında PTH düzeyi artmakta ve buna bağlı olarak 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi de artmaktadır. Bunun sonucunda D vitamini etkisiyle kemiklerden kalsiyum salınımı artar ve organizmanın serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğu için normal aralıkta tutulmaya çalışılırken bu süreçte kemik mineralizasyonu daha çok bozulmuş olmaktadır. Beslenmeye bağlı raşitizm D vitamini ya da kalsiyum yetersizliği sonucunda organizmanın kalsiyum dengesinin bağırsaklar yerine kemiklerden kalsiyum salınımı ile gerçekleşmektedir (Sevinçler, 2018).

Yaşlı olan kişiler dışarıda daha az vakit geçirdiklerinden dolayı UV ışınlarından yeterince yararlanamazlar (Gürol, 2019). Yaşlanmayla birlikte D vitamini öncü maddesi 7-dehidrokolesterolün azalması sebebiyle cildin D3 vitamini üretimi de azalmaktadır. Günümüzde önemli bir sorun haline gelen obezite de D vitamini eksikliğiyle ilgilidir. D vitamini yağda çözündüğü için vücut yağıyla birleşik bulunmaktadır. Normal kilo oranına sahip kişilerde D vitamini vücut yağında depolandığından ciltte güneş ışığının yetersiz olduğu kış mevsiminde vücutta D vitamini sağlamaktadır (Tellioglu ve Başaran, 2013). Yapılan çalışmalarda obezitenin D vitamini eksikliği için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. Pankreastaki beta hücrelerinde D vitamini reseptörleri bulunmaktadır (Erbay ve ark., 2019).

2.8.5. Ultraviyole Işıklar ve D Vitamini

D vitamini eksikliğini engellenmesi ve tedavisi için en uygun etken, emilimi daha iyi olacağından sabah 10.00 ile öğleden sonra 15.00 saatleri arası alınacak güneş ışığıdır (Weydert, 2014).

UV radyasyonunun insan sağlığına pozitif etkisi D3 vitamininin sentezinde rol almasıdır (Mutlu ve ark., 2003). İnsan vücutundaki D vitamini dar bir bantta yer alan UVB ışınları etkisiyle oluşmaktadır (Weydert, 2014). Ultraviyole ışınlar kendi arasında dalga boylarına göre farklı gruplara ayrılmaktadır.

UV-A (320-400 nm): UV ışınlarından dalga boyu en fazla ve enerjisi en az olanıdır. Atmosfer tarafından tutulmayan, camdan geçebilen güneş kaynaklı UVA ışınları derinin dermiş katmanına kadar etki etmektedir. Bundan dolayı erken yaşlanmaya, deride kırışıklıklara ve deri kanserinin ilerlemesine yol açmaktadır (Perincek, 2006).

UV-B (280-320 nm): Biyolojik açıdan zararlı olan ışınlarıdır. Büyük bir kısmı bulutlar tarafından absorbe edilir. İnsanlarda bağışıklık sistemini zayıflatır ve geçici körlüğe, korneanın zedelenmesine, ileri yaşlarda katarakta, deri kanserine neden olur (Perincek, 2006). Pencerenin arkasında güneşlenen bir kişi güneş ışınlarından dolayı esmerleşebilir ancak yeterli miktarda D vitamini sentezi yapılamaz. UVB'nin etki göstermesi için açık havada atmosferle dik açı yapması ve hiçbir fiziksel engelle karşılaşmaması gerekmektedir (Acarkan, 2015).

UV-C (200-280 nm) : Dalga boyu en kısa enerjisi en yüksek olanıdır ışınlarıdır (Perincek, 2006). Ancak UVC ışınları stratosferde oksijen ve ozon tarafından absorbe edildiğinden dünya yüzeyine erişememektedir (Mutlu ve ark., 2003).

2.8.6. Hayvanlarda D Vitamini

Günümüzde obezite ve D vitamini yetersizliği gibi hastalıklar pandemik hastalıklar olarak nitelendirilmektedir; özellikle gelişmiş ölkelerde insan ve hayvanlarda önemli sağlık sorunlarına neden oldukları bilinmektedir (Altıntaş, 2018).

Tablo 2.2. İnsan ve köpeklerde 25(OH)D referans değerleri (Öngen ve ark., 2008; Sharp ve ark., 2015).

25(OH)D	İnsan (Öngen)	Köpek (Sharp)
EKSİK	< 20 ng/ml	<25 ng/ml
YETERSİZ	21-29 ng/ml	25-100 ng/ml
NORMAL	>30 ng/ml	>100 ng/ml
İNTOKSİKASYON	>150 ng/ml	

Yirminci yüzyıl başlarında Sir Edward Mellanby anavatanı İngiltere’de salgın denilecek oranlarda görülen raşitizm üzerine çalışmalara başlamış ve beslenme yoluyla raşitizm oluşturmaya çalışmıştır. 1922 yılında yulaf ezmesiyle beslenen köpeklerde, kendisi tarafından planlanmadan, güneş ışığı yokluğunda hastalığı oluşturmuştur. Ancak bu türün derisinde D vitamini üretilmediği için güneş ışığının bir faktör olamayacağı bilinmektedir (How ve ark., 1994).

How ve ark. (1995)’nın deri üzerinde gerçekleştirilen bir in vitro çalışmanın sonucunda UV ışınına maruz bırakıldıktan sonra kedi ve köpeklerin deri ekstratlarında D3 vitamininin yoğunluğunda önemli bir değişim saptanmazken ratların derisindeki D3 vitamini yoğunluğunun 40 kat artış gösterdiği fark edilmiştir. Bu çalışma ile mevsim ne olursa olsun D vitamininin kedi ve köpekler için diyetle alınması gereken temel bir vitamin olduğu görülmüştür. Hazewinkel ve ark. (1987), köpeklerde raşitizmlerin UV ışınları ile önlenemeyeceğini ya da tedavi edilemeyeceğini bulmuştur; tedavi edilen köpekler klinik, biyokimyasal ve histolojik raşitizm belirtileri geliştirmiştir.

Köpekler ve kediler gibi küçük hayvanlar, muhtemelen 7-dehidrokolesterol- Δ 7-redüktaz aktivitesinin yüksek olması nedeniyle derileri aracılığıyla yeterli miktarda D vitamini sentezleyemezler (How ve ark., 1994; Morris, 1999). Çalışmalar hem köpeklerin hem de kedilerin UV ışınlarına maruz kalma yoluyla deride D vitamini sentezinden önemli bir fayda sağlamadığını kesin olarak gösterdiğinden takviyenin köpekler ve kediler için önemli olduğu görülmektedir (Mc Dowell, 2000).

Tablo 2.3. AAFCO kuru mama bazında köpek maması besin profilleri

Besinler	Birim	Büyüme ve üreme minimum	Büyüme ve üreme maksimum	Yetişkin bakım minimum	Yetişkin bakım maksimum
D Vitamini	IU/kg	500	3000	500	3000

Balık yağı, D2 ve D3 vitaminleri köpeklere intramuskuler yolla 20-60 İÜ/kg olarak uygulanabilir. Ancak aşırı dozda yapılan uygulamalarda D vitamini toksikasyonuna yol açabileceği dikkate alınmalıdır (Yurdakul, 2018).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada CDV ile enfekte köpeklerden oluşan çalışma grubu ve enfekte olmayan köpeklerden oluşan kontrol grubu arasında D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması ve CDV enfeksiyonunun seyrinde D3 vitamini bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

3.1. Hayvan Materyali

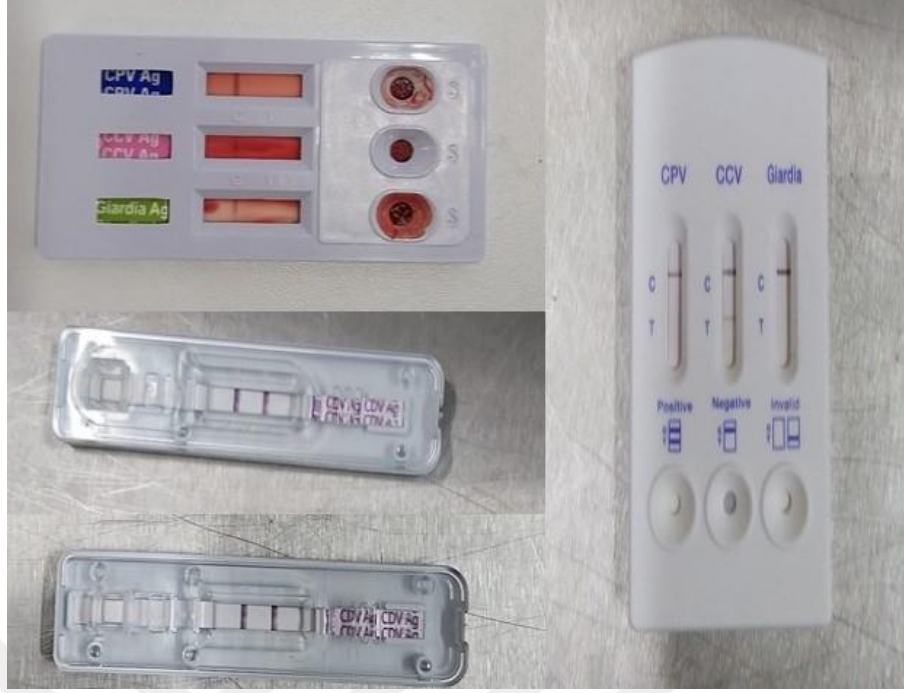
Çalışmada; Antalya ili ve çevresinden akut veya subakut belirti şikayetleri ile getirilen her iki cinsiyetten oluşan 20 adet çalışma grubu ve 20 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 40 adet köpekten alınan kan örnekleri kullanıldı. Alınan kan örnekleri 2000 devirde 10 dk. santrifüj edildi ve serumlar test yapılana kadar -20 °C derin dondurucuda saklandı.

Tablo 3.1. Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar

Çalışma kapsamını teşkil eden gruplar (her grupta n=20)	
Çalışma grubu	CDV enfekte köpekler
Kontrol grubu	Sağlıklı köpekler

3.2. CDV ile Enfekte Köpeklerin Belirlenmesi

CDV şüphesi ile kliniklere gelen (ateş, iştah kaybı, hafif depresyon, oküler ve nazal akıntı) köpeklere; CDV Ag (Canine Distemper Virus), CPV Ag (Canine Parvovirus) ve CCV Ag (Canine Coronavirus) hızlı test kitleri önerilen prosedürlerine uygun olarak yapıldı. Testler sonucunda kitlerde çift çizgi olan örnekler pozitif kabul edildi. Kontrol grubu ise testlerde negatif olan köpeklerden oluşturuldu.



Şekil 3.1. Hızlı test kitleri sonuçları

3.3. 25-Hydroxyvitamin D3 test kiti

Çalışmada Savant marka Beijing Biotechnology Co. Ltd. 25-OH- D3 gibi serum plazma veya kan örneğinde 25-OH- D3 düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla geliştirilen test kitleri kullanıldı ve kutu başına 10 testlik standart paketler değerlendirildi. Kitlelere ait ölçümler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesinde mevcut SAVANT marka flöresan immunoassey cihaz aracılığıyla flöresan immuno kromatografik yöntem ile yapıldı.



Şekil 3.2. 25- OH-D (Florasen immuno kromotografi, Bejing Savant Biotechnology Co, Ltd) test kiti

3.3.1. 25-OH-D3 Testinin Yapılışı

Kan serum örnekleri ve kitlerde kullanılan solüsyonlar oda sıcaklığında bir saat bekletildi. Test şeritleri oda sıcaklığında (18-28 °C) masanın üzerine düz şekilde yerleştirildi. IC kartı çıkartılarak analizörün endüktif pozisyonuna getirildi. Karttaki standart eğri bilgisi sistem tarafından kaydedilip analizöre kaydedildi. 30 µl 25-OH-D3 ve 30 µl serum örneği karıştırıldı. Her test reaktifine 60 µl karışımdan eklenerek oda sıcaklığında 15 dakika beklettikten sonra SAVANT-100'e yerleştirildi. Test için analizör cihazda numune değerleri otomatik olarak hesaplandı ve bu şekilde bütün örneklerin değerleri okundu.



Şekil 3.3. 25 (OH) D3 analizinde kullanılan Savant flöresan immunoassey cihaz

Tablo 3.2. Referans Değerler

D vitamini durumu	Kapsam
Eksiklik	<20 ng/mL (50 nmol/L)
Yetersiz	20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)
Yeterli	30-100 ng/mL (75-250 nmol/L)
Zehirlenme	>100 ng/mL (250 nmol/L)

3.3.2. Savant (Floresan İmmunoassay Cihazı) 25-OH-D3 Test Kiti Çalışma Prensibi

Çalışmada, yarışmalı reaksiyon prensibine dayalı metot ile ölçüm yapılmıştır. Önceden işaretlenmiş ve 25(OH)D tam antijeninin nitrosellüloz membran üzerine kaplanması ile elde edilmiş olan ayraç, test kitleri için uygun yere yerleştirilmiştir. Sonra kontrol çizgisi olarak anti-rabit immunoglobulin G monoklonel antikorlarının nitrosellülöz membran üzerine yerleştirilmiştir. Bunun ardından latex flöresan mikrosfer üzerinde fare anti 25(OH) D monoklonel antikoru ve tavşan Ig G leri işaretlenerek yerleştirilmiştir. İçerik cam fiber membran üzerine sıkılarak ardından işaretlenerek kurutulmuştur. Test kiti içerisinde yer alan önceden işaretlenmiş antikor, donöre ait kanda bulunan 25(OH)D antijeni ile birleşerek yarışmalı zarf antijenini

oluşturmuştur. Test çizgisi ve kontrol çizgisi ile birleştirilen biyobelirteç belirli yoğunlukta optik sinyallere işaret etmektedir. T/C (test çizgisi sinyalinin kontrol çizgisine oranı) örnek konsantrasyonu ile negatif ilişkide standart eğriyi oluşturmaktadır. Böylece örneğe ait konsantrasyon belirlenmektedir.

3.4. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler Minitab 16.1 istatistik paketi kullanılarak yapıldı (Minitab, 2016). Çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki fark için parametrik dağılım göstermediğinden Mann-Whitney Testi ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

Analizin çalışma grubu CDV ile enfekte 20 adet genç ve farklı cinsiyetten köpeklerden, kontrol grubu farklı cinsiyette genç 20 adet köpekten oluşmaktadır. Yapılan Mann-Whitney Testi ile bulunan sonuca göre; çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın P değeri 0,4305 ($P>0,05$) olduğundan iki grup arasındaki fark istatistiki açıdan önemsiz bulundu.

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmada ateş, iştah kaybı, hafif depresyon, oküler ve nazal akıntı şikayetleri bulunan köpeklere CDV Ag (Canine Distemper Virus), CPV Ag (Canine Parvovirus) ve CCV Ag (Canine Coronavirus) hızlı test kitleri önerilen prosedürlerine uygun olarak yapıldı. Testler sonucunda kitlerde çift çizgi olan örnekler pozitif kabul edildi. Testlerde negatif olan köpekler kontrol grubuna dahil edildi.



Şekil 4.1. Kliniğe getirilen Canine Distemper ile enfekte köpek

Patient:	taçın	Modules	Result	Unit	Ref. Ranges
Gender:		WBC	L 2.49	10 ⁹ /L	6.00-17.00
Age:		Neu#	L 1.50	10 ⁹ /L	3.20-12.30
Species:	Dig	Lym#	L 0.71	10 ⁹ /L	0.80-5.30
Owner Last Name:		Mon#	L 0.17	10 ⁹ /L	0.00-1.50
Sample ID:	0023	Eos#	L 0.11	10 ⁹ /L	0.00-1.50
Patient ID:		Neu%	60.1	%	43.0-85.0
Mode:	VB	Lym%	28.6	%	9.0-40.0
Time of Analysis:	31/03-2022 09:41	Mon%	7.0	%	0.0-10.0
		Eos%	4.3	%	0.0-10.0
		RBC	L 2.24	10 ¹² /L	5.10-8.50
		HGB	L 5.5	g/dL	11.0-19.5

Şekil 4.2. Hemogram testi

4. 2. D Vitamini Bulguları

Tablo 4.1. Grupların D Vitamini Değerleri

	Köpek Sayısı	Median
Çalışma	N:20	7,180
Kontrol	N:20	6,390

5. TARTIŞMA

Köpeklerde görülen en önemli hastalıklardan biri olan Distemper, etkili aşılama uygulamalarına rağmen halen dünyanın birçok yerinde görülmektedir (Yarım ve Yağcı, 2006). Düzenli aşılamaların yapılmadığı ve sokak köpeklerinin yaygın olduğu yerlerde Distemper görülme oranı oldukça yüksektir (Diaz ve ark., 2016). Sayın (2019) 'ın Antalya ilindeki köpeklerde yaptığı tez çalışmasında gerek sahipli gerekse sahipsiz sokak köpeklerinin enfeksiyon açısından aynı oranda risk oluşturduğu kanısına varmıştır. Tuvalet ihtiyacı ya da gezdirilme amaçlı dışarı çıkarılan ev hayvanları da bu yolla oldukça tehlikeli olan Canine Distemper Virüs ile karşılaşabilmektedir. Köpeklerdeki CDV enfeksiyonlarının kuduzdan sonraki en yüksek mortalite oranlarına ulaştığı görülmüştür (Deem ve ark., 2000).

Çalışmamızın konusu olan Canine Distemper Virüs, Morbillivirüs cinsine ait tek zincirli, segmentsiz bir RNA virüsüdür (Lempp ve ark., 2014). CDV birçok sistemi etkilediği için çok çeşitli klinik bulgular sergileyebilir ancak temel olarak solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi ile ilgili klinik bulgular görülmektedir. (Summers ve Appel, 1994; Thulin ve ark., 1992). Canine Distemper Virüse karşı geliştirilen humoral bağışıklık köpeklerin hayatı boyunca tespit edilebilirken, hücresel bağışıklık iyileşmekte olan köpeklerde kısa bir süre için tespit edilebilmektedir. Köpek distemper hastalığında hücresel bağışıklık yanıtının önemi ölçülebilir antikorların rol oynadığı humoral yanıtın yokluğunda koruyucu bağışıklık ile kanıtlanmıştır (Carvalho ve ark., 2012).

D vitamini ultraviyole ışınlar ile aktif hale gelen, bitkisel kaynaklı D2 ve hayvansal kaynaklı D3 vitamininin toplamıdır (Erbay ve ark., 2019). Üç temel şekilde alınır; besin kaynakları, UVB ile endojen sentez ve takviyeler (Priest ve ark., 2013). Yumurta sarısı, süt, brokoli, maydanoz, yeşil soğan, su teresi ve deniz ürünlerinden somon balığı, ton balığı, uskumru, sardalya D vitamini yönünden zengindir ancak hiçbir gıda günlük ihtiyacı karşılamaya yetecek kadar D vitamini içermemektedir (Ataş ve ark., 2008). Günümüzde insanlarda ve hayvanlarda D vitamini takviyelerine oldukça sık rastlanılmaktadır. Son dönemde yapılan araştırmalarda D vitamini

eksikliğinin bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratarak otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların riskini artırdığı görülmüştür (Adams ve Hewison, 2010).

D vitamini eksikliği veya yetersiz alımı durumunda; rikets, fontanellerin geç kapanması, yenidoğanın geçici takipnesi, astım, Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar, alerji, kardiyovasküler hastalıklar ve mental rahatsızlıklar dahil olmak üzere intrauterin dönemden başlayarak her yaş grubunda birçok sağlık sorununa sebep olabilmektedir (Erbay ve ark., 2019). Pittas ve arkadaşları (2010)'nın yayınladıkları 9 ileriye dönük gözlemsel çalışmadan oluşan meta analiz raporuna göre, 9 çalışmanın 5'inde düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek kardiyovasküler hastalıkları riski arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Günümüzde obezite ve D vitamini yetersizliği pandemik hastalıklar arasında yer almakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde hem insanlarda hem de hayvanlarda önemli sağlık sorunlarına yol açtıkları bilinmektedir (Altıntaş, 2018). Bu konuda özellikle diyet ve güneş ışınlarının önemi vurgulanmakta ancak güneş ışınlarından yararlanım gitgide azalmaktadır. Fotosentez, görme duyusu, D vitamini salgılanması konusunda yararlı olsa da çağımızda insanların meydana getirmiş olduğu kirlilikten dolayı meydana gelen zararlı güneş ışınlarının yer yüzeyine ulaşması ve yapay ışık kaynaklarından çıkan ultraviyole ışınların insanlara zararı bulunmaktadır (Mutlu ve ark, 2003).

Gürol (2019)'un yaptığı araştırmada güneş kremi kullananların, kullanmayanların ve bazen kullananların D vitamini düzeyleri ölçülmüş, anlamlı bir fark bulunmasa da güneş kremi kullananların düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Güneş kremi kullananlardaki D vitamini düzeyinde görülen bu değişikliğin sebebi güneş kreminin UV ışınlarına karşı gösterdiği koruyucu etki olarak açıklanmıştır. Güneş ışınlarından doğru bir şekilde yararlanmak D vitamini açısından önem taşımaktadır.

Kapalı alanlarda tutulan veya güneş ışığının D vitamini üretimi için yetersiz olduğu iklimlerde yaşayan hayvanlar için diyetin D vitamini içeriği büyük önem taşımaktadır. Modern kümes hayvanları, domuz ve mandıra işletmelerinde hayvanlar

genellikle hiç güneş ışığı alamazlar. Bu yoğun koşullarda ek D vitamini sağlanması gerekmektedir. Araştırmalar, köpeklerin ve kedilerin UV ışınlarına maruz kalarak ciltte D vitamini sentezinden önemli bir fayda sağlamadığını net bir şekilde gösterdiğinden bu hayvanlar için D vitamini takviyesinin önemli olduğu anlaşılmaktadır (How ve ark., 1994; How ve ark., 1995).

D vitaminin bağışıklık sistemindeki hücreler üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B hücre farklılaşması ile immünoglobulin salgılanmasını engeller. Ayrıca T hücre proliferasyonunu baskılamakta ve Th1 fenotipinden Th2 fenotipine geçişle sonuçlanmaktadır (Aranow, 2011). D vitamini çeşitli hastalıklarla ilgili olabileceği gibi inflamasyonla da bağlantılı olabilir. Periferik kanda yer alan yağsı hücrelerde D vitamini reseptörlerinin (VDR) bulunması D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin önemini göstermektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği T hücrelerinin tepkisinde azalmaya neden olabilmektedir (Nicholson ve ark., 2012). D vitamininin, T hücrelerinin yanıtı ve gelişimi üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu öne sürülmektedir (Ulitsky ve ark., 2011). T hücrelerinin iki farklı türünden; Th1 (T1 yardımcı) hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarak güçlü bir bağışıklık yanıtının oluşmasına katkıda bulunur. Th2 (T2 yardımcı) hücreleri de antiinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynamaktadır (Özkan ve Döneray, 2011; Raman ve ark., 2011). D vitamini, Th1 hücrelerinin artmasını engeller ve interferon gama ile interleükin-2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar (Lim ve ark., 2005; Nerich ve ark., 2011). D vitamini eksikliği durumunda aktive olan ve Th1 hücrelerinin yanıtını etkileyen proinflamatuvar sitokinler, birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Hassan ve ark., 2013; Özkan ve Döneray, 2011).

Demiroğlu (2021)'nin yaptığı çalışmada FeHV-1 ile enfekte kedilerin D vitamini düzeylerinin sağlıklı kedilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Yener (2018)'in sarkoptik uyuzlu köpekler ile yaptığı çalışmasında da D vitamini düzeyleri sağlıklı köpeklerle göre daha düşük bulunmuştur. Paraziter dermatozlu köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise sonuçların sağlıklı köpeklerde istenen referans değerlerde çıkmaması ve hastalıklı köpeklerde de D vitamini seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür (Güral, 2017).

Çil (2023)'in çalışmasında Canine Parvo Virüs ile enfekte köpekler ile sağlıklı köpekler arasındaki 25(OH)D3 seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak D vitamini metabolitlerinin immunmodulator etkisi dikkate alındığında Parvoviral gastroenteritis ile olası düşük D vitamini düzeyleri arasında bir ilişkinin mümkün olabileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular bu çalışma ile paraleldir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada köpekler için oldukça bulaşıcı ve ölümcül olan CDV enfeksiyonu ve D vitamini arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlandı. Bunun için Antalya ili ve çevresindeki özel veteriner klinikleri ile hayvan hastanelerine CDV şüphesiyle getirilen köpekler ve aşı vb. rutin işlemler için getirilen sağlıklı köpekler incelendi. Enfeksiyonun klinik seyri göz önünde bulundurularak laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildi.

Yaptığımız araştırmada CDV ile enfekte hastalar ve kontrol grubu arasında 25 (OH) vitamin D düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da D vitamini metabolitlerinin bilinen immunmodülatör etkileri göz önüne alındığında Canine Distemper ile olası düşük D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki mümkün olabilmektedir. Bu çalışmadan yola çıkarak özellikle yavru köpeklere intoksikasyon düzeyine varılmadan, uygun dozlarda D vitamininin diyetle takviyesi önerilmekte olup hastalıklara karşı bağışıklık sistemi için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak beşeri ve veteriner hekimlik literatüründe bildirilen birbirinden farklı sonuçlar bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Acarkan T (2015).** D vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, **9(3)**, 5-8.
- Adams JS, Hewison M (2010).** Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **95(2)**, 471-478.
- Afonso CL, Amarasinghe GK, Banyai K, Bao Y, Basler CF, Bavari S, Bejerman N, Blasdel KR, Briand F-X, Briele T (2016).** Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch. Virol.*, **161(8)**, 2351–2360.
- Akçam M, Dereci S (2019).** D vitamin emiliminde probiyotiklerin önemi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, **11**, 280-283.
- Akkoyun HT, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F (2014).** D vitamini ve metabolizma için önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, **9(3)**, 213-219.
- Aksoy G, Kurtde A, Gül Y, Ağaoğlu ZT, Dodurka T, Akgül Y, Kaymaz A, Kalınbacak A, Or ME, Keleş İ, Bakırel U, Erdoğan HM, Çitil M, İssi M (2012).** *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları*. Malatya: Medipres, p:531.
- Altıntaş A, Kurtde A, Fidancı UR, Borkü MK (1989).** Köpek gençlik hastalığında (distemper) serum sialik asit ve protein düzeylerinin klinik önemi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **36(1)**, 154-164.
- Altıntaş A (2018).** Vitamin D yetersizliği ve obezite. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **58(2)**, 108-116.
- Altuğ N, Özdemir R, Cantekin Z (2013).** Ruminantlarda koruyucu hekimlik: I. Aşı uygulamaları. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **10(1)**, 33-44.
- Appel MJ (1969).** Pathogenesis of canine distemper. *American Journal of Veterinary Research*, **30**, 1167-1182.
- Appel MJ, Gillespie JH (1972).** Canine distemper virus. In: Gard S, Hallauer C, Meyer KF. (Eds), *Virology Monographs*, Springer, New York, p: 1-96.
- Appel MJ, Shek WR, Summers BA (1982).** Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infection and Immunity*, **37**, 592-600.
- Appel MJ, Summers BA (1995).** Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Veterinary Microbiology*, **44**, 187-191.
- Appel M, Summers B (1999).** Canine distemper: current status. In: Carmichael L. (Ed), *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, p: 68-72. International Veterinary Information Service (IVIS).

Aranow C (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine*, **59(6)**, 851-1048.

Asilsoy S (2011). Vitamin D ve allerjik hastalıklar. *Astım Allerji İmmunoloji*, **9**, 1-7.

Ataş A, Çakmak A, Soran M (2008). D vitamin metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*, **4(1)**, 1-7.

Aylıkçı AB (2021). *Kronik böbrek hastalığında D vitamini düzeyi ve D vitamini düzeyini etkileyen faktörler.* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul/Türkiye.

Barben G, Stettler M, Jaggy A, Vandeveld M, Zubriggen A (1999). Detection of IgM antibodies against a recombinant nucleocapsid protein of canine distemper virus in dog sera using a dot-blot assay. *Zentralbl Veterinarmed A*, **46**, 115-121.

Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgartner (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **127**, 1-18.

Bikle DD (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **94(1)**, 26 –34.

Bikle DD (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action and clinical applications. *Chemistry & Biology*, **21(3)**, 319-329.

Bittegeko SB, Arnbjerg J, Nkya R, Tevik A (1995). Multiple dental developmental abnormalities following canine distemper infection. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **31**, 42-45.

Budaszewski RF, Messling V (2016). Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus. *Viruses*, **8(10)**, 274.

Carvalho OV, Botelho CV, Ferreira CG ,Scherer PO, Soares-Martins JA, Almeida MR, Silva Junior A (2012). Immunopathogenic and Neurological Mechanisms of Canine Distemper Virus. *Advances in Virology*, **2012**, 2012, 163860.

Chappuis G (1995). Control of canine distemper. *Veterinary Microbiology*, **44**, 351–358.

Çelenk O (2021). *Romatoid artritli hastalarda D vitamini düzeylerinin hastalık aktivitesi, uyku kalitesi ve yorgunluk şiddeti üzerine etkisi.* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul/Türkiye.

Çil S (2023). *Parvoviral gastroenteritisli köpeklerde serum D vitamini düzeyleri araştırılması.* Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye.

De Lahunta A (1983). Small animal spinal cord disease. In: de Lahunta (Ed.) *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, WB Saunders, Philadelphia, PA, p: 175-214.

Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ (2000). Canine distemper in terrestrial carnivores. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, **31**, 441–451.

Demiroğlu ED (2021). *Feline Herpesvirus tip-1 ile Enfekte Kedilerde Vitamin D Düzeyleri*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur/Türkiye.

Diaz NM, Mendez GS, Grijalva CJ, Walden HS, Cruz M, Aragon E, Hernandez JA (2016). Dog overpopulation and burden of exposure to canine distemper virus and other pathogens on Santa Cruz Island, Galapagos. *Preventive Veterinary Medicine*, **123**, 128-137.

Dubielzig RR, Higgins RJ, Krakowka S (1981). Lesions of the enamel organ of developing dog teeth following experimental inoculation of gnotobiotic puppies with canine distemper virus. *Veterinary Pathology*, **18**, 684-689.

Erbay E, Mersin S, İbrahimoglu Ö (2019). D vitamini ve vücut sistemleri üzerinde etkisi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. **6(3)**, 201-206.

Erdoğan Hİ, Atalay E (2018). Yüksek eritrosit sedimentasyon hızının 25-hidroksi vitamin D ve c-reaktif protein düzeyleri ile ilişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*. **8(4)**, 798-805.

Fisher C, Gräf T, Ikuta N, Lehmann F, Passos D, Makiejczuk A, Silveira Jr M, Fonseca A, Canal C, Lunge V (2016). Phylogenetic analysis of canine distemper virus in South America clade 1 reveals unique molecular signatures of the local epidemic. *Infection, Genetics and Evolution*, **41**, 135-141.

Gillespie J, Baker J, Poppensiek G (1956). Diarrhea in puppies caused by distemper virus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **66**, 204-9.

Greene CE (2013). *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th edition, Saunders, p: 1376.

Greene CE, Appel MJ (1998). Canine Distemper Virus. In: Greene GE (Ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. 2nd edition, Philadelphia, PA, Saunders, p: 9-22.

Greene CE, Appel MJ (2006). Canine Distemper. In: Greene CE (editör). *Infectious diseases of the dog and cat*. Saunders, Elsevier, 25-41.

Greene CE, Vandevelde M (2012). Canine distemper. In: Green CE (Ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th. St Louis, Saunders, p: 25-42.

Güral NK (2017). Köpeklerde bazı parazitler dermatozlarda serum 25 hidroksi vitamin D3 düzeylerinin belirlenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Gürbüz P, Yetiş G (2017). Yaşlılarda D vitamini eksikliği. *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, **5(2)**, 13-30.

Gürol C (2019). D vitamini eksikliğinde görülen hastalıklar ve D vitamini eksikliğine etki eden faktörler ve bu hastalara farmasötik bakım sağlanmasında klinik eczacının rolü. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul/Türkiye.

Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, Ahmad K, Asieh H, Maryam S, Farid F, Siavash A (2013). Association Between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. *Medical Journal of Malaysia*, **68(1)**, 34-38.

Hazewinkel HAW, How KL, Bosch R, Goedegebuure SA, Voorhout G (1987). Inadequate photosynthesis of vitamin D in dogs. In: Edney ATB (Ed). *Nutrition, Malnutrition, and Dietetics in the Dog and Cat*. Proceedings of the International Symposium held at Hanover, September 3 to 4, British Veterinary Association in collaboration with the Waltham Centre for Pet Nutrition.

Hewicker M, Damsch S, Trautwein G (1990). Detection of canine distemper viral antigen in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue of a fitch (*Mustela putorius*), using an immunoperoxidase technique. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, **97(2)**, 85-87.

Ho CK, Babiuk LA (1979). A new plaque system for canine distemper: characteristics of the green strain of canine distemper virus. *Canadian Journal of Microbiology*, **25**, 688.

Holick MF (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79**, 362-71.

Hoskins JD (2010). Canine Viral Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. 7th edition, Canada, Elsevier, p: 961-962.

How KL, Hazewinkel HAW, Mol JA (1994). Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *General and Comparative Endocrinology*, **96**, 12-18.

How KL, Hazewinkel HAW, Mol JA (1995). Photosynthesis of vitamin d in the skin of dogs, cats and rats. *The Veterinary Quarterly*, **17(1)**, 29-29.

Kapil S, Yeary TJ (2011). Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **41(6)**, 1069-1086.

Kaplan B, Kaplan M (2020). Evcil hayvanlarla çalışma. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 19.uluslararası işletmecilik kongresi özel sayısı, Aralık 2020.

Karabulut M (2020). *D vitamininin genç ve yaşlı sıçanlarda skopolaminle bozulmuş hafızaya etkisinin karşılaştırılması.* Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir/Türkiye.

Karagöl A, Atak N (2016). D vitamini ve tip 2 diyabet. *Turkish Journal of Public Health*, **14(3)**, 167-177.

Karki M, Rajak KK, Singh RP (2022). Canine morbillivirus (CDV): a review on current status, emergence and the diagnostics. *Virusdisease*, **33(3)**, 309–321.

Kaya F (2020). *Yüksek süt verimli ineklere laktasyon başlangıcında D vitamini uygulanmasının yagısal parametrelere, karaciğer aktivite ve fonksiyon indeksi üzerine etkisi.* Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa/Türkiye.

Krakovka S, Higgins RJ, Koestner A (1980). Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues. *American Journal of Veterinary Research*, **41**, 284-292.

Krakovka S, Axthelm MK, Johnson GC (1985). Canine distemper virus. In: Olsen RG, Krakowka S, Blakeslee JR (Eds). *Comparative Pathobiology of Viral Diseases*, vol. 2. CRC Press, Boca Raton, p: 137-164.

Krakovka S, Ringler SS, Lewis M, Olsen RG, Axthelm MK (1987). Immunosuppression by canine distemper virus: modulation of in vitro immunoglobulin synthesis, interleukin release and prostaglandin E2 production. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **15**, 181-201.

Lempp C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan S, Baumgärtner W, Seehusen F (2014). New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, **6(7)**, 2571–2601.

Lim WC, Hanauer SB, Li YC (2005). Mechanisms of Disease: Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **2(2)**, 103-111.

Maclachlan NJ, Dubovi EJ (2011). *Fenner's veterinary virology*. 4th edition, Academic Press, USA, p: 299-320.

Martella V, Elia G, Buonavoglia C (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **38**, 787-797.

McDowell LR (2000). *Vitamins in Animal and Human Nutrition*. 2nd edition. Iowa: Iowa State University Press.

Morris JG (1999). Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ 7-reductase. *The Journal of Nutrition*, **129(4)**, 903-908.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999). *Veterinary Virology*. 3rd edition, Academic Press, USA, p:411-425.

Mutlu B, Toros H ve Şen O (2003). *Ultraviyole radyasyonun insan sağlığı üzerine etkileri*. III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19-21 Mart, İTÜ, İstanbul. ISBN.975-561-236-X.

Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, Auleley GR, Balaire C, Dubost P, Rican S, Allemand H, Carbonnel F (2011). Low Exposure to Sunlight is a Risk Factor for Crohn's Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **33(8)**, 940-945.

Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W (2012). Vitamin D as a Therapy for Colitis: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, **6(4)**, 405-411.

Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z (2008). D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **6(1)**, 23-31.

Özkan B, Döneray H, (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **54**, 99-119.

Pardo ID, Johnson GC, Kleiboeker SB (2005). Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *Journal of Clinical Microbiology*, **43(10)**, 5009-5017.

Patel JR, Heldens JGM, Bakonyi T, Rusvai M (2012). Important mammalian veterinary viral immunodiseases and their control. *Vaccine*, **30**, 1767-1781.

Perinçek S (2006). *Ozon, UV, Ultrason Teknolojileri ve Kombinasyonlarının Ön Terbiye İşlemlerinde Uygulanabilirliğinin Araştırılması*. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. İzmir/Türkiye.

Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM (2010). Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of Internal Medicine*, **152**, 307-314.

Priehl B, Treiber G, Pieber T.R., Amrein K, (2013). Vitamin D immune function. *Nutrients*, **5**, 2502-2521.

Raman M, Milestone AN, Walters JRF, Hart AL, Ghosh S (2011). Vitamin D and Gastrointestinal Diseases: Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **4(1)**, 49-62.

Rendón-Marín S, Budaszewski RF, Canal CW, Ruiz-Saenz J (2019). Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology Journal*, **16**, 30.

Sayın Y (2019). *Antalya'daki köpeklerde canine distemper virus enfeksiyonunun araştırılması.* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Aydın/Türkiye.

Schobesberger M, Summerfield A, Doherrb MG, Zurbriggenb A, Griot C (2004). Canine distemper virus-induced depletion of uninfected lymphocytes is associated with apoptosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **104**, 33–44.

Sevinçler E (2018). *İntrauterin gelişme geriliği hastalarında serum 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2-deoksiganosin seviyelerinin araştırılması.* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep/Türkiye.

Sharp CR, Selting KA, Ringold R (2015). The effect of diet on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs. *BMC Research Notes*, **8**, 442.

Shell L (1990). Canine distemper. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **12**, 173-179.

Shen DT, Gorham JR, Pedersen V (1981). Viruria in dogs infected with canine distemper. *Vet Med Small Anim Clin.*, **76(8)**, 1175-1177.

Stevens DR, Osburn BI (1976). Immune deficiency in a dog with distemper. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **168**, 493-498.

Summer BA, Appel MJG (1994). Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and applied neurobiology*, **20**, 25-534.

Suna A (2019). Türkiye’de yaşayan evcil hayvan sahiplerinin bütüncül psikoterapi perspektifinden analizi. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*, **2(3)**, 131-153.

Sykes JE (2014). Canine distemper virus infection. In: *Canine and feline infectious diseases*. St Louis, Saunders, 152-165.

Şahin MO, Canda AE, Mungan MU, Kırkalı Z (2000). 1,25-dihidroksi vitamin D3 ve reseptörlerinin insan kanserlerindeki yeri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, **6(1-2)**, 73-79.

Tellioğlu A, Başaran S, (2013). Güncel bilgiler ışığında vitamin D. *Archives Medical Review Journal*, **22(2)**, 259-271.

Thulin JD, Granstrom DE, Gelberg HB, Morton DG, French RA, Giles RC (1992). Concurrent protozoal encephalitis and canine distemper virus infection in a raccoon (*Procyon lotor*). *Vet. Rec.*, **130**, 162-164.

Tipold A, Vandeveld M, Jaggy A (1992). Neurological manifestations of canine distemper infection. *Journal of Small Animal Practice*, **33**, 466-470.

Uçan B, Delibaşı T, (2015). Vitamin D ve kardiyovasküler hastalık. *Abant Medical Journal*, **4(4)**, 428-435

Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M (2011). Vitamin D Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **35(3)**, 308-316.

Ünlü A, Kırca Ö, Öğretmen İ, Duman O, Özdoğan M (2016). D vitamini ve kanserden korunma. *Akdeniz Tıp Dergisi*, **2**, 51-54 .

Valdivielso JM, Cannata-Andia J, Coll B, Fernandez E (2009). A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **297**, 1502–1509.

Vandeveld M, Zurbriggen A (1995). The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, **44**, 271-280.

Vandeveld M (2004). *The pathogenesis of nervous distemper*. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, January 2004.

Vural M, Topkarcı Z, Ersoy S, Erhan B, Gündüz B (2014). Premenopozal psoriasisli hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin değerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. **20**, 93-97.

Wacker M, Holick MF (2013). Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, **5**, 111-148.

Weydert JA, (2014). Vitamin D in Children's Health. *Children*, **1**, 208-226.

Williams ES (2001). *Infectious diseases of wild mammals*. In: Williams ES, Barker IK. (Eds), 3rd edition, Iowa State University Press, 50-58.

Winters KA, Mathes LE, Krakowka S, Olsen RG (1983). Immunoglobulin class responses to canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **5**, 209- 215.

Woma TY (2008). *The isolation and genetic characterization of canine distemper viruses from domestic dogs (Canis familiaris) in South Africa*. University of Pretoria, Faculty of Veterinary Science, Thesis for the degree of magister scientie. Pretoria/South Africa.

Wright NG, Cornwell HJ, Thompson H, Lauder IM (1974). Canine distemper: current concepts in laboratory and clinical diagnosis. *Vet Rec.*, **94**, 86-92.

Yarım GF, Yağcı BB (2006). Köpek gençlik hastalığının sinirsel formundaki köpeklerin plazmasında vitamin A ve beta-karotin düzeylerindeki değişiklikler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **53**, 85-90.

Yener M (2005). *Fibromyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri.* Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Isparta/Türkiye.

Yener O (2018). *Sarkoptik uyuzlu köpeklerde serum 25 hidroksi vitamin d3 düzeylerinin araştırılması.* Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın/Türkiye.

Yılmaz F (2020). *D vitamininin uyku kalitesine etkisi.* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul/Türkiye.

Yurdakul İ (2018). Evcil hayvanlarda raşitizm. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **2**, 7-13.

Zurbriggen A, Schmid I, Graber HU, Vandavelde M (1998). Oligodendroglial pathology in canine distemper. *Acta Neuropathologica*, **95**, 71-7.

