



**KÖPEKLERDE DİSTEMPER VİRUSU
HASTALIĞINDA NEWCASTLE HASTALIĞI
LASOTA SUŞUNUN KULLANIMI**
Berfu ELİBOL

Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abuzer ACAR

Tez No: 2025-001

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**KÖPEKLERDE DİSTEMPER VİRUSU HASTALIĞINDA
NEWCASTLE HASTALIĞI LASOTA SUŞUNUN KULLANIMI**

**Hazırlayan
Berfu ELİBOL**

**Danışman
Prof. Dr. Abuzer ACAR**

Tez No: 2025-001

AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Berfu ELİBOL
	Numarası	183332013
	Anabilim Dalı	İç Hastalıkları
	Program	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora
Tezin Başlığı		Köpeklerde Distemper Virüsü Hastalığında New Castle Hastalığı Lasota Suşunun Kullanımı
Tez Savunma Sınav Tarihi		16/01/2025
Tez Savunma Sınav Saati		09.00
Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.		
Başkan	Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE	İmza
Üye	Prof. Dr. Abuzer ACAR	İmza
Üye	Prof. Dr. Esmâ KOZAN	İmza
Üye	Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU	İmza
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR	İmza
Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır. Prof. Dr. Esmâ KOZAN Enstitü Müdürü		

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

16/01/2025

Berfu ELİBOL

ÖZET

KÖPEKLERDE DİSTEMPER VİRUSU HASTALIĞINDA NEWCASTLE HASTALIĞI LASOTA SUŞUNUN KULLANIMI

Bu çalışmada aynı virus ailesine mensup; köpeklerde Distemper virus hastalığı, kanatlılarda ise Newcastle hastalığına sebep olan paramyxoviriusun, LaSota suşunu immunomodülatör olarak uygulayarak, Distemper virus hastalığı üzerine etkisine bakılmıştır. Çalışmanın hayvan materyalini yaş, kilo ve cinsiyet gözetmeksizin yapılan hızte test kiti (VetExpert marka CDV Ag) ile pozitif sonuç veren toplam 14 adet köpek (7 kontrol grubu ve 7 deney grubu olarak) oluşturmaktadır. Deneye dahil edilen tüm hayvanların klinik semptomları kayıt altına alınarak sıfıncı gün kan örneklerinden hematolojik analizler yapılmıştır. Standardize edilen tedavi (Amoksisilin klavulanik asit (Augmentin) 20mg/kg oral olarak 12 saatte 1 defa 10 gün boyunca, D vitamini (Vetux Pharma D3 Nano) 250IU/kg 1 hafta oral olarak ve sıvı sağaltımı (%0,9'luk Sodyum Klorür ve Laktatlı Ringer solüsyonu iv)) her iki grubu da uygulanmıştır. Deney grubunda yer alan hayvanlara ise standart tedaviye ek olarak Hipra S 1000 dozlu aşı, 6 ml % 0.9'luk izotonik Sodyum Klorür ile sulandırılarak; kilo, yaş ve cinsiyet fark etmeksizin 5 gün boyunca 24 saatte bir subkutan olarak uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hayvanlara Newcastle hastalığı LaSota suşu uygulanmamıştır. Tüm bu uygulamardan 1 ay sonra hala hayatta olan hayvanlardan tekrardan kan örnekleri alınarak hematolojik analizleri yapılmıştır, buna ek olarak VetExpert marka hızlı test kiti ile hastalık tekrardan kontrol edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Aşı, Distemper, Köpek, Lasota, Newcastle

SUMMARY

USE OF NEWCASTLE DISEASE LASOTA STRAIN IN CANINE DISTEMPER VIRUS DISEASE

In this study, the effect of the Newcastle disease virus LaSota strain, which belongs to the same virus family as the canine distemper virus (CDV), was investigated as an immunomodulator on canine distemper virus disease. The animal material of the study consisted of a total of 14 dogs (7 in the control group and 7 in the experimental group) that tested positive for CDV using a rapid test kit (VetExpert brand CDV Ag), regardless of age, weight, or sex. The clinical symptoms of all animals included in the study were recorded, and hematological analyses were performed on blood samples collected on day 0. A standardized treatment regimen (Amoxicillin clavulanate [Augmentin] at a dose of 20 mg/kg orally every 12 hours for 10 days, Vitamin D [Vetux Pharma D3 Nano] at 250 IU/kg orally for 1 week, and fluid therapy with 0.9% Sodium Chloride and Lactated Ringer's solution administered intravenously) was applied to both groups. In the experimental group, in addition to the standard treatment, the Hipra S vaccine (1000-dose vial), diluted with 6 mL of 0.9% isotonic Sodium Chloride, was administered subcutaneously once daily for 5 days, regardless of weight, age, or sex. The Newcastle disease virus LaSota strain was not administered to the animals in the control group. One month after these treatments, blood samples were again collected from the surviving animals for hematological analyses. In addition, the disease was re-evaluated using a rapid test kit (VetExpert brand).

Key Words: Distemper, Dog, LaSota, Newcastle, Vaccine

ÖNSÖZ

Araştırmamda her aşamada bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen, engin bilgi brikimi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli tez danışmanım, Prof. Dr. Abuzer ACAR'a ve desteklerini esirgemeyen Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma; sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam sürecinde yanımda olan, aldığım kararları her zaman destekleyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her aşamada desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşım Doğan Can Haney'e de özel olarak teşekkür etmek isterim.

Berfu ELİBOL

Afyonkarahisar

2025

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ SAYFASI	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÇİZELGELER	vii
RESİMLER	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Canin Distemper Virus	1
1.1.1. Epidemiyoloji	4
1.1.2. Bulaşma Yolları	4
1.1.3. Etipatogeneze	4
1.1.4. Klinik Bulgular	5
1.1.5. Tanı	9
1.1.5.1. Hematolojik Bulgular	10
1.1.5.2. Biyokimyasal Bulgular	10
1.1.5.3. Diğer Yöntemler	11
1.1.6. Tedavi	12
1.1.7. Korunma ve Kontrol	13
1.2. Newcastle Virus Hastalığı	14
1.2.1. Newcastle Disease Virüsün İmmunostimolator Özelliği	15

1.2.2. Dendritik Hücrelerin Bağışıklık Sistemindeki Rolü	16
1.2.3. Newcastle Hastalığı Virüsünün (NDV) Moleküler Biyolojisi	17
1.2.4. Newcastle Disease Virüsün Duyarlılığı	18
1.2.5. Newcastle Hastalığı Aşısı	19
2. MATERYAL VE METOT	20
2.1. Materyal	20
2.1.1. Hayvan Materyali	20
2.1.1.1. Deney grupları	21
2.1.2. Cihaz ve Ekipman	22
2.2. Metot	24
2.2.1. Deneyin Yapılışı	24
2.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması ve Analizi	27
2.2.3. Hızlı Tanı Kitlerinin Değerlendirilmesi	30
2.3. İstatistiksel Analiz Tekniği	31
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	35
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
6. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

NDV:	Newcastle Hastalığı Virüsü (Newcastle Disease Virus)
CDV:	Köpek Distemper Virüsü (Canine Distemper Virus)
IgG:	Immunoglobulin G
IgM:	Immunoglobulin M
IV:	Intravenöz
RNA:	Ribozom Nükleik Asit
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
SC:	Subkutan
İM:	İntramüsküler
WBC:	Beyaz Kan Hücresi
LYMF:	Lenfositler
MID:	Monositler, Bazofiller ve Eozinofillerin oluşturduğu orta grup hücreler
GRAN:	Granülositler; nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller
RBC:	Kırmızı Kan Hücresi
HGB:	Hemoglobin Konsantrasyonu
HCT:	Hematokrit
MCV:	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
MCHC:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
RDW:	Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği
PLT:	Trombositler
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
PCT:	Trombositlerin Toplam Kan Hacmine Oranı
PDW:	Trombosit Dağılım Genişliği

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 2.1: Çalışma Kapsamında Elde Edilen Fiziksel Muayene Bulguları	25
Çizelge 2.2: Kontrol ve Çalışma Gruplarında Uygulanan İlaçlar ve Dozajlar	26
Çizelge 2.3: Çalışma Kapsamında Elde Edilen Hematolojik Test Sonuçları	28
Çizelge 2.4: 1 Ay Sonra Hayatta Kalan Köpeklerden Elde Edilen Hematolojik Test Sonuçları	29
Çizelge 3.1: Çalışma Kapsamında Bir ay Sonra Elde Edilen Hematolojik Bulguların İstatiksel Analizi	33

RESİMLER

Resim 1.1:	CDV ile enfekte edilmiş kök hücre. Sinsityada intrasitoplazmik ve intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri vardır	3
Resim 1.2:	CDV ile enfekte hücrelerin immunofloresan altında görüntüsü	3
Resim 1.3:	Konjunktivitisle seyreden periokular akıntı	8
Resim 1.4:	CDV enfekte köpekte, dış minesinde hipoplazisi	8
Resim 1.5:	A) patide hiperkeratoz, B) burun ucunda hiperkeratoz	9
Resim 1.6:	CDV enfekteli köpeğe yapılan konjunktival smear	9

1.GİRİŞ

Köpeklerde distemper virüsü (CDV), yüksek mortaliteye yol açabilen ve özellikle genç köpeklerde ciddi sağlık sorunlarına neden olan viral bir hastalıktır. Distemper virüsü, Paramyxoviridae ailesine ait olup, solunum, sindirim ve sinir sistemlerini etkileyerek çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterir. Newcastle Hastalığı (ND), kuşlar arasında yaygın olan, ancak bazı suşlarının köpekler üzerinde de immünolojik etkiler gösterebildiği bir viral hastalıktır. Lasota suşu, NDV'nin attenüe edilmiş bir formu olarak, özellikle aşılama da kullanılmaktadır. Son yıllarda, köpeklerde distemper virüsüne karşı koruma sağlamak amacıyla Lasota suşunun immünolojik özelliklerinden faydalanılmaya başlanmıştır. Lasota suşunun, köpeklerin distemper virüsüne karşı bağışıklık sistemini uyararak, bu hayvanlarda hastalığın önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında, köpeklerde distemper virüsü hastalığına karşı Newcastle hastalığı Lasota suşunun potansiyel kullanımını ve bu tedavi yöntemleri incelenmektedir.

1.1. Canin Distemper Virus

CDV nörotropik, lenfotropik ve epiteliotropik olmak üzere 3 özelliğe sahiptir. Bir yaş altındaki köpeklerde mortalitesi yüksek olan virusun virulensi de yüksektir ve şiddetli sistemik enfeksiyona yol açar (Pratakpiriya vd., 2017). Distemper virus enfeksiyonu paramyxoviridae ailesine bağlı morbili virustur. Multifokal merkezi sinir sisteminin etkilendiği progresif, multisistemik bir hastalıktır (Güzel, 2015). Fransız bilim insanı Don Antonio de Ulloa tarafından 1735'te yazılmış olan raporda hastalıktan ilk kez bahsedilmiş ve halsizlik, durgunluk ve iştahsızlıkla başladığı, kasılmalar ve hemtamezise kadar ilerleyebildiği kaydedilmiştir. (UHL) CDV'nin 1746'da Güney Amerika, 1760'ta İspanya ve İngiltere 1764'te İtalya 1770'te ise Rusya gibi çeşitli

ülkelerde görüldüğü rapor edilmiştir (Blancou, 2004). 1906 yılında ise carre enfeksiyonun asıl sebebinin virus olduğunu bildirmiştir (Murphy vd., 1999).

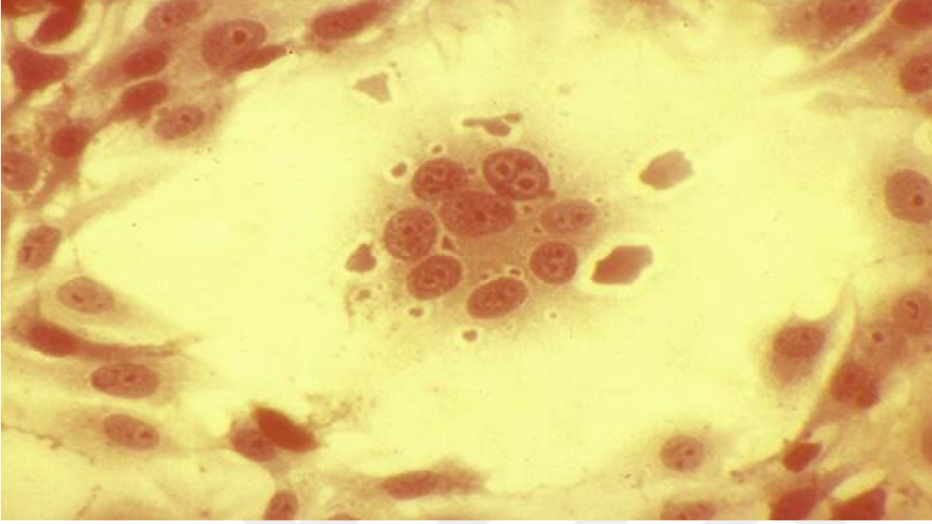
Etken soğuğa dirençli fakat yüksek ısı, ışık, kuru hava ve dezenfektanlarla deterjanlara duyarlıdır. Gölge ve donma sıcaklığına yakın ısılarda haftalarca, serum ve enfekte doku artıklarında uzun süre canlı kalabilir. Bulaşma yolu damlacık, nazal-oküler sıvılar dışkı ve idrarla temas yoluyla olur. İnkubasyon süresi 14-28 gündür.

Virusun etkinliği respiratorik sistemin lenfoid dokusuyla başlar. Kan yoluyla gastrointestinal ve merkezi sinir sistemle optik sinileri enfekte eder (Kurtde, 2015). Spinal kordun virus ile enfekte olmasıyla bu bulgular ortaya çıkar. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonunda hem gri hem beyaz maddede fokal veya diffuz lezyonlar oluşturur. Glial ve nöronal nekroz ise immatür veya immunsupresif bireylerde gözlenir. Ve akut poliensefalomyelitis görülür (Aytuğ, 2012). Aşısız köpeklerde salgın şeklinde enfeksiyona neden olan virus, aşıları hayvanlarda sporadik olarak gelişebilir. Klinik tablo virülense, yaşa ve hayvanın bağışıklığına göre değişiklik gösterir. Bireylerin %50-70'i subklinik enfektedir (Güzel, 2015).

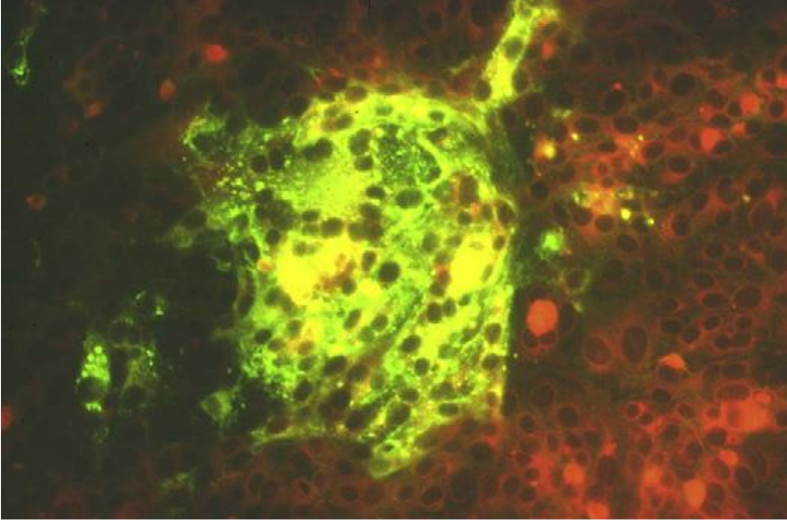
Lenfositik meningoensefalitis, merkezi sinir sistemini etkileyen bu hastalığın ilk haftasında görülür. Nörolojik bulgu henüz gelişmemiştir. Bu safhada enfeksiyon kendini sınırlayabilir veya beyaz ya da gri maddeye doğru gidebilir. Sonraki bir haftada gri madde hastalığı şekillenir. Serebral korteks, beyin sapı ve spinal kanal etkilenir. Gri madde hastalığı 6-12 haftalık yavrularda gözlenir. Hastalık gelişirken nöronal dejenerasyon, gliosis, nöronlar ve glial hücrelerde eozinofilik inklüzyonlar şekillenebilir (Resim 1.1). Beyaz madde hastalığı ise en yaygın formdur. 1 ay sonra şekillenir. Nonsuppuratif meningitis perivasküler ensefalit oluşturur (Aytuğ, 2012).

Etken; gençlerde glia ve nöronlarda nekroza sebebiyet veren poliensefalomalaziya neden olurken, yaşlı ve immunsupresif bireylerde kronik lökoensefalomalaziya sebep olur (Bilal, 2013).

Resim 1.1: CDV ile enfekte edilmiş kök hücre. Sinsityada intrasitoplazmik ve intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri vardır (Vito, 2008).



Resim 1.2: CDV ile enfekte hücrelerin immunofloresan altında görüntüsü (Vito, 2008).



1.1.1. Epidemiyoloji

Cdv'nin konakçıları; Canidae (kurt, tilki, köpek, çakal vs.), Procyonidae (rakun, kinkajous), Ailuridae (kırmızı panda), Ursidae (ayı), Mustelidae (dağ gelinciği, vizon, kokarca, sansar, porsuk), Viverridae (misk kedisi, linsang, binturong ve genet) ve büyük kedigillerdir (aslan, kaplan) (Murphy vd., 1999, Beineke vd., 2009, Hoskins vd., 2010, Maclachlan ve Dubovi 2011). Fok, deniz aslanı ve yunuslarında CDV ile enfekte olabildiği bildirilmiştir (Kennedy, 1998). Geyhound, sibiry husky, samoyed alaska kurdu gibi uzun burunlu türler kısa burunlu türlerden daha duyarlıdır (Headley ve Graca 2000).

1.1.2. Bulaşma Yolları

İnsanlardaki morbilivirus kaynaklı kızamık enfeksiyonu kadar hızlı yayıldığı üzerinde durulmuştur (Rikula, 2008). Akut fazda özellikle vücut ısısının yüksek olduğu dönemlerde (Carvalho vd., 2012) gözyaşı, gaita, idrar, nazal, konjunktival ve oral akıntıları bol miktarda virus içerir içermekte (Leisewitz vd., 2001) ve doğrudan temasta hastalık bulaşmaktadır (Sykes, 2014). Transplasental enfeksiyon varlığı da raporlanmıştır (Sykes, 2014; Greene ve Vandeveld, 2012).

1.1.3. Etimoloji

Morbilivirusun insanlarda kızamık hastalığı, koyun keçi gibi büyük ve küçük başlarda vebaya neden olan viruslar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Yarım ve Yağcı, 2006).

Virusun hedef organı müköz membran ve lenfoid dokular olmakla birlikte, enfekte hayvanlara ait nazo-oral sekreyonlar ve idrarla saçtıkları virusla doğrudan temas veya aerosol yollarla bulaşabilir (Kim vd., 2006; Shabbir vd., 2011; Tozato vd., 2016; Alfano vd., 2022). 2-6 aylık dönem en duyarlı dönemdir. Hayvanların aşısız ve maternal antikoru azalması zamanı en riskli zamanlardır (Kim vd., 2006; Kapil ve Yeary, 2011). Hastalığa tüm ırkların predispoze olması sebebiyle global olarak önemlidir (Martinez-Gutierrez ve Ruiz-Saenz, 2016; Alfano vd., 2022).

1.1.4. Klinik Bulgular

Hastalığın süresi ve klinik bulgular genelde suşa, immuniteye, yaşa, strese bağlıdır (Sherding, 1994; Appel ve Summers, 1999; Lan vd., 2005) ve ikincil enfeksiyonlara göre değişiklik gösterir (Sykes, 2014; Jensen vd., 2015).

Vücut ısısı 3-6 gün sonra yükselir. Lenfosit ve trombosit düşer. Ateş de bu dönemde kendiliğinden düşer. Ateş, 2-3 gün sonra tekrar yükselmeye başlar. İkinci yükselme 2-3 hafta sürer. Gastrointestinal ve respiratorik lezyonlar bu sırada ortaya çıkar. Ensefalomyelit bazen kendi başına bazen de diğer organlarla beraber ortaya çıkan bir klinik bozukluktur.

Anoreksi, depresyon ve halsizlik başlangıçta ortaya çıkan semptomlardır. Seröz ve ilerleyen günlerde mukopurulent oküler ve nazal akıntı (Sherding, 1994; Appel ve Summers, 1999) beraberinde konjunktivitis (Lan vd., 2005) görülür (Resim 1.3). Kuru öksürüğün sebebi çoğunlukla tonsilit, farenjit, larenjit kaynaklı görülmektedir (Deem vd., 2000; Carvalho vd., 2012). Pnömoni ilerledikçe öksürük, yaş ve produktif bir hal almaktadır. Vücut sıcaklığında artış, letarji, genel durum bozukluğu, iştahsızlık enfekte hayvanlarda artış gösterir (Kapil ve Yeary 2011; Taylor, 2014).

Haftalar, aylar sonra bile ortaya çıkabilecek bulgular ise burun akıntısı, öksürük, ishal, kusma, dehidrasyondur ve bunlar başlıca klinik semptomlardır (Kurt dede, 2015). Nörolojik olan belirtiler hem sistemik belirtilerle hem de onlardan 1 hafta sonra ortaya

ıkabilecek bulgulardır. Hiperestezi, servikal sertlik, nöbetler, serebral vestibular belirtiler meingoensefalitie bağlı olabilir. Sık görülen ve spesifik olan bulgular ise, kaslarda ritmik, istem dışı klonik seyirmelerdir (Güzel, 2015). Fotofobi, inkoordinasyon, kendi etrafında dönme, deri duyarlılığı, motor faaliyetlerde bozulma nörolojik belrtilerdendir. Bu olgularda idrar kaçırma da gözlenebilir. Dış gelişiminde durma dökülme algı zorluğu, pati ve burun ucunda sertleşme son safhalarda görülebilir (Kurtde, 2015) (Resim 1.5). Tikler, uyku hal ve ataksi gri madd hastalığı formunda görülür. 2-3 haftada iyileşebilen olgular da vardır. Hastalığın beyaz maddeye ilerlediği olgularda, beyaz madde formunda demyelinizasyon belirgindir. Serebral ataksi ve spinal kord paralizi şekillenebilir. Gelişen tiklerin bazıları kalıcı, bazıları ise iyileşebilir niteliktedir. Bqzı durumlarda ise klinik bulgular hiç şekillenmeden kalıcı olarak merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu ve non suppuratif yangı gelişir (Aytuğ, 2012). Humoral bağışıklığı güçlü hayvanlarda hastalık subklinik kalabilir. İmmun yanıtın yetersiz kaldığı vakalarda ise akut gelişir. Ve enfeksiyondan sonraki 2-4 haftada hayvanın ölmesi beklenir (Barr, 2019). İmmun yanıtı geç gelişen ya da yeterli immün sistemi olmayıp hastalığı atlatan hayvanlarda zaman zaman yaşlı köpek ensefelatisi denen progresif klinik tablo gözlenmektedir (Lincoln vd., 1971). Bu durum genelde 6 yaş üstü hayvanlarda gözlenir (Murphy vd., 1999) kendini, ataksi, kafayı bir yere atma veya devamlı adım atma olarak gösterir. CDV enfeksiyonunun tam olarak elimine edilemediği, immün yanıtı geç gelişen ya da yeterli immün yanıt oluşturmayan köpeklerde gözlenir. Bu durumlarda mssde kronik enfeksiyonlar, lenfoid organ bozuklukları, üveit, taban yastığı hastalıkları ortaya çıkabilir (Sykes, 2014).

Cdvli köpeklerde sekonder olarak gözlenen bir diğer enfeksiyonlar; toksoplasmosis (Ehrensperger ve Pospischil, 1989), salmonellosis (Smith ve Buxton, 1950), nokardiyozis (Ribeiro vd., 2008) ve demodikosittir. Hastalıkta meydana gelen epitel hemorajiler kusma ve ishale sebebiyet verir bu da dehidrasyona yol açar (Sykes, 2014). Dışkının kıvamı sulu ve kanlı olarak değişkenlik gösterir. Sekonder olarak tenesmus ve barsak invaginasyonları ortaya çıkabilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Nörolojik hasarlar veya üriner sitem epitel hasarlarına bağlı olarak hastalarda nadiren idrar kaçırma gözlenebilir (Hoskins, 2010).

Süt dişleri dūřmeden CDV enfeksiyonu gelişen köpeklerde (Bittegeko vd., 1995) enamel ve dentin hipoplazisi sonucu diř düzensizliği oluşabilir (Bittegeko vd., 1995) (Resim 1.4). Hastalığı atlatanlarda da bu hasarların yanı sıra kısmi diř dökülmesi (Boutoille ve Hennes, 2011), diř çukuruna gömülü dişler ve oligodenti gözlenebilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Sık olmamakla birlikte çeşitli kemik lezyonlarının da oluştuğu bildirilmektedir (Baumgartner vd., 1995).

Multisistemik belirtileri vardır. Sistemik formda ateş, durgunluk, kusma, ishal, iştahsızlık gözlenirken (Sherding, 1994; Ok, 2005; Woma, 2008), sinirsel formda kısmi ya da tam tetaparezis, serebellar ve vestibular semptomlar, temporal ve  n bacak kaslarında miyoklonus (tik) ağızda çiğneme hareketi ve nöbetler gözlenebilir (Ok, 2005; Gal n vd., 2014; Gülersoy vd., 2022). Hastalık başlangıçta anoreksi, depresyon ve halsizlik oluşturur. Daha sonra seröz ve mukopurulent karakterde oküler ve nasal akıntılar (Sherding, 1994; Appel ve Summers, 1999) ve konjunktivitis (Lan vd., 2005) gözlenir. Letarji, iştah kaybı bazen de vücut sıcaklığında artış görülebilir (Kapil ve Yearly, 2011; Taylor, 2014). İntersitisyel pnömoni kökenli solunum sistem hastalığı sekonder bakterileriğn eşlik etmesiyle suppuratif pnömoniye (Decaro vd., 2004) dönüşür. Kusma ve ishale bağlı epitel hasar dolayısıyla dehidrayon şekillenebilir (Sykes, 2014).

Sinirsel bulgular, CDVnin yerleştiği yere göre (Koutinas vd., 2002) genel enfeksiyon belirtileriyle beraber sistemik ya da enfeksiyondan 2-3 hafta sonra gözlemlenebilir (Williams, 2001). MSSde konvülziyon, körlük, vestibular semptom, paraliz, parezis, inkoordinasyon ve dönme hareketi gözlenir. Bacakta paralizya da ataksi görülen hayvanların omuriliinde lezyon vardır (Tipold vd., 1992). Temporal loblardaki poliensefalomalazia sonucu chewinggum nöbeti şekillenir (Greene ve Vandeveld, 2012).

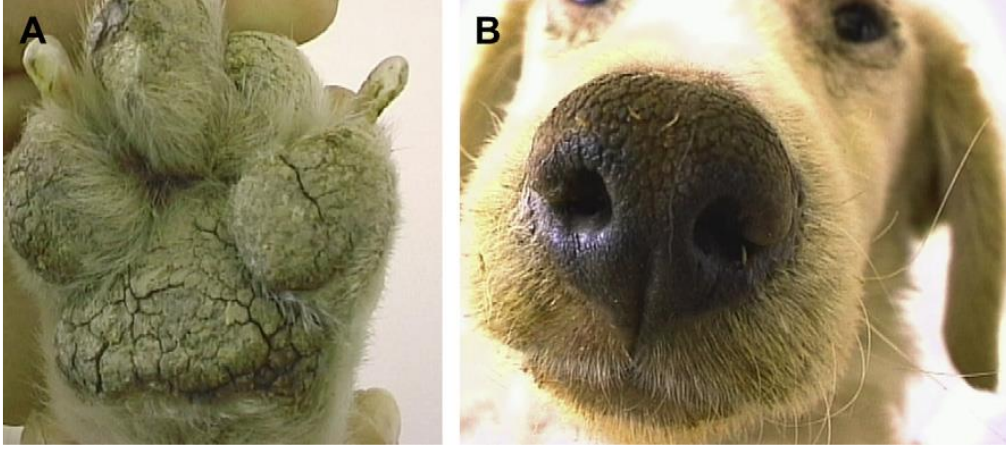
Resim 1.3: Konjunktivitisle seyreden periokular akıntı (Vito, 2008).



Resim 1.4: CDV enfekte köpekte, diş minesinde hipoplazisi (Vito, 2008).



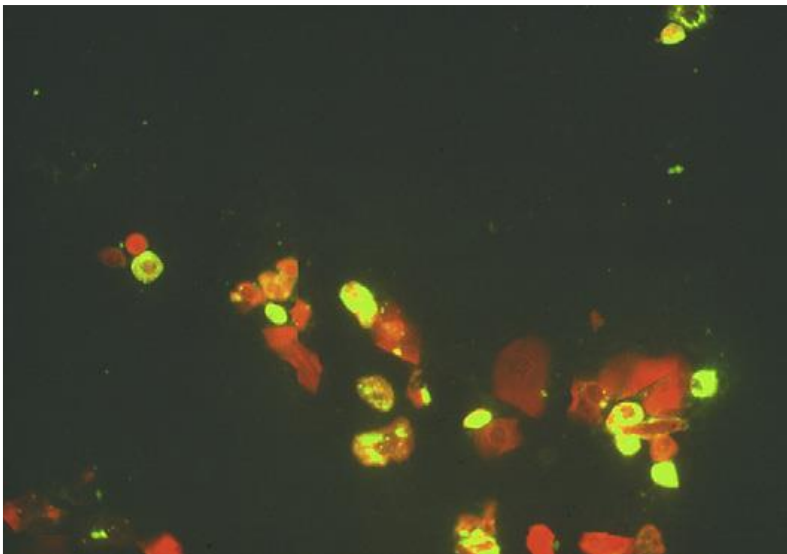
Resim 1.5: A) patide hiperkeratoz, B) burun ucunda hiperkeratoz (Vito, 2008).



1.1.5. Tanı

Ayrıntılı anamnez, hematolojik, serolojik testler, PCR ve klinik bulgular sonucu tanı konulabilir (Ok, 2005; Wyllie vd., 2016).

Resim 1.6: CDV enfekteli köpeğe yapılan konjunktival smear (Vito, 2008).



1.1.5.1. Hematolojik Bulgular

En yaygın bulgular anemi ve lenfopenidir (Tudury vd., 1997). Akut enfeksiyonda anemi lenfopeni, nötropeni, monositopeni, trombositopeni görülür (Shell, 1990). Kronik enfeksiyonlarda ise lenfosit değeri referans aralığında olabilir. Zaman zaman nötropeni, monositopeni görülebilir. Nötrofillerde sola kayma toksik nötrofiller görülebilmektedir (Sykes 2014). Eritrosit, hemoglobin ve trombosit değerleri de azalabilir (Buragohain vd., 2017).

CDV uzun yıllar kemik iliğinde kalabilmektedir (Heller vd., 1998). Bu da hematopoietik öncüleri etkileyip, anemiye sebep olur (Carter, 2018). Eritrositlerin şekli oval olur ve düzensizdirler (Woma, 2008). Kronik enfeksiyonlarda non rejeneratif anemi gözlenir (Ezeibe ve Udegbonam, 2008). Enfekte köpeklerde mikrositik hipokromik anemi olan MCH ve MCHC değerlerinde düşüş gözlenir (Headley ve Sukura, 2009). Zaman zaman trombositopeni de gözlenir (Axthelm ve Krakowka, 1987). T ve B lenfosit sayısında düşüş, dev hücrelerin meydana gelmesi, lenfoid hücrelerde intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin oluşmasına neden olmaktadır (Beineke vd., 2009). Bu inklüzyon cisimcikleri wrigth boyamada gri, schorr boyamada kırmızı görülmektedir (Woma, 2008).

1.1.5.2. Biyokimyasal Bulgular

Anomaliler spesifik değildir (Greene ve Vandeveld, 2012; Sykes, 2014). Hipoglobulinemi, kalıcı immunsuppresyon sebebiyle natal ya da prenatal köpeklerde görülür (Greene ve Vandeveld, 2012). Karaciğer enzimlerindeki artışı sebebi ise, sekonder enfeksiyonlar ve hipoksi sebebiyle görülebilir (Sykes, 2014). Hipoalbuminemi, hipokalemi, hiperglobulinemi görülebilir (Appel, 1969) BUN ve TRİG değerinde artış, sodyum seviyesinde azalma raporlanmıştır.

1.1.5.3. Diğer Yöntemler

Hastalığın tanısının konulmasında veya aşılama oluşan antikorun titresinin ölçülmesinde kullanılır (Pardo, 2005). Akut enfeksiyonlarda antikor oluşmadan köpekler ölebilmektedir (Appel ve Summers, 1999).

Serumdan ölçülür. Bağışıklık sistemi ile doğru orantılı olur ve korunmanın ne düzeyde olduğuna dair bilgi verir (Gencay vd., 2004).

Serum ve BOS'ta virusa yanıt oluşturan IgG ve IgMyi tespit etmek için kullanılır (Maes vd., 2003).

ELİSA, virusa yanıt olarak üretilmiş IgG ve IgMyi tespit etmek için kullanılır. Aşılama sonrası pozitif çıkabilir (Pardo, 2005).

Antijen; konjunktiva, nazal mukoza, rektal sürüntüler, akciğerler, mide, beyin dokusu, kan serumunda saptanır (Soma vd., 2003).

Tonsilla, konjunktival, nazal akıntılardan, solunum epitellerinden, BOS, idrar sedimenti, kemik iliğinden alınan örneklerle bakılabilir.

Kısa zamanda sonuç veren ekstra araç gerektirmeyen basit ve pratik bir test yöntemidir (Kim vd., 2006).

Tam kan veya BOS'tan teşhis edilir (Woma, 2008). Mesane, beyin, akciğer, mide, konjunktiva ve rektal swap örneklerinden de tespit edilebilir (Potgieter ve Ajidagba, 1989).

BOS, taban yastığı epiteli, boyun kısmından alınan epitel, burun mukoza epitelinden (Alleman vd., 1992) ve idrardan (Brown vd., 1987) alınan örneklerle saptanabilir.

BOS'ta anti CDV IgG antikorunun varlığı, distemper ensefalitin kesin kanıtını sunar. Bu artışlar aşılanmış veya sistemik distemperli hayvanlarda bulunmamıştır (Greene ve Vandeveld, 2006).

İzolasyon yalnızca akut dönemdeyse yapılabilir (Lednicky vd., 2004).

Akut enfekte olan köpeklerden alınan buffy coat hücrelerinde CDV RNA'yı tespit etmek için ters transkripsiyon kullanılır. CDV nükleoprotein RNA'sı distemperli köpeklerden alınan serum, tam kan, BOS kullanılarak ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (PT-PCR) ile saptanmıştır (Woma, 2008).

1.1.6. Tedavi

Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır (Pardo, 2005). Solunum ve gastrointestinal sistemin etkilendiği durumlarda herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmaksızın iyileşme nadiren gözlenebilir (Sykes, 2014) Daha şiddetli bulgularda ise sekonder bakteriyel enfeksiyon olabileceğinden antibiyotik tedavisi endikedir (Woma, 2008). Tedavi çoğunlukla destek tedvidir (Ok, 2005). Sıvı-elektrolit uygulaması, yangı gidericiler, immunomodülatörler, antibiyotik ve antikonvülzan ilaçlardan oluşabilir. Sıvı tedavisi ile kaybedilen elektrolitlerin yerine konması hedeflenir. İmmun sistem baskılandığı için geniş spektrumlu antibiyotiklerden faydalanılması önerilir (Martella vd., 2008).

Sekonder enfeksiyonlar çoğunlukla bordotella bronchisepticadır (Murphy vd., 1999). Üçüncü kuşak sefalosporinden seftriakson (25mg/kg), kloramfenikol (50mg/kg) veya tetrasiklin (7mg/kg) kombinasyonu kullanılabilir (Ağaoğlu ve Akgül, 1998; Tariq vd., 2013). Tedavideki en önemli nokta, özellikle nörolojik hasarı bulunan hastaların yangı ve nöral nöbetlerini kontrol etmek için analjezik ve antikonvülzan kullanılmasıdır (Degene ve Zebene, 2019). A vitamini tedavide önemli rol oynamakla beraber mekanizması hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır (Tariq vd., 2013). B kompleks iştah için, A, C, E vitamini MSS'deki hasara karşı kullanılabilir. Dekametazon (0,25-1 mg/kg) İV veya İM uygulandığında nörolojik semptom kontrolü sağlayabilir. Diazepam (2-5 mg total doz G3K) primidone (15-22mg/kg G2K) gibi ilaçlar tiklerin önlenmesinde kullanılabilir. Yine sinirsel semptomu olanlarda fenobarbital (2,5mg/kg G2-3K) PO,

İM, İV; diazepam (0,3-1 mg/kg) İV veya 1-2mg/kg rektal uygulanabilir. İleri olgularda prednisolon 0,5-1 mg/kg 2 hafta oral yolla başlanır. Doz azaltılarak bitirilir. Ribavirin 0,02-0,05 mikromol dozda verilir, sinirsel semptomlar önlenmeye çalışılır (Kurtde, 2015). İleri derece sinirsel hasarı olanlara ötenazi uygulaması önerilir (Aytuğ, 2012). Mortalite immunityle ilişkilidir. Pnömoni ve ensefalomyelit gelişen yavrularda oran yüksektir (Kurtde, 2015).

1.1.7. Korunma ve Kontrol

Mortalitesi ve bulaşıcılığı yüksek olan bu hastalıkta ivedi şekilde karantina uygulaması yapılmalıdır (Martella vd., 2008). En etikili korunma yöntemi aşılama. Özellikle endemik bölgelerde bunun sağlanması önemlidir (Alfano vd., 2022).

Modifiye canlı virus aşılı ile sağlanan uzun süreli aktif immunizasyon 40 yıldır hastalığı kontrol altında tutmanın en etkili yoludur. Zayıflatılmış modifiye canlı aşılı ve rekombinant aşılı ile kazandırılmış bağışıklığın son derece etkili sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (Murphy vd., 1999). Canlı aşılı ile 3-5 yıl gibi uzun bir süre korunmanın sağlandığı bildirilmiştir (Sykes, 2014).

Virus yayılımında insanlar, kontamine aletler, ortak mama ve su kapları rol oynar (De Vries vd., 2015). Yüksek ısı, deterjan formaldehit, oksitleyici ve lipit çözücü maddelere karşı dayanıksızdır (Samal, 2008).

Annenin kolostrum alan yavrularda aşılama 6-8 haftalıkken başlar. 21 gün ara ile 3 doz tekrarlanır. Bir yıl sonra rapel aşı yapılır (Murphy vd., 1999; Feliu-Pascual 2009). Kolostrum almayan yavrularda ise aşı sonrası öldürücü ensefalitis gelişebileceği için 4 haftalıktan küçükken aşılması doğru değildir (Appel ve Summers, 1999).

1.2. Newcastle Virus Hastalığı

Alexander tarafından adı verilmiş yüksek patojenitesi olan bir hastalık olan newcastle virus hastalığı İngiltere’de bulunmuştur (Alexander, 1988.). Newcastle Disease Virüs (NDV), kuşların paramyxovirusudur ve anti neoplastik ve pleiotropik immun stimulan özelliktedir (Schirmacher vd., 2001). 1926’dan beri bilinen hastalık, paramyxoviridae ailesinin avulavirus grubundadır (Mayo, 2002.). NDV ayrıca avian paramyxovirus tip 1 olarak da bilinir (AVPM) (Alexander ve Jones, 2008). NDV, pleomorfik, negatif anlamlı tek sarmallı RNA virüs; hem evcil hem yabani kuş türlerini enfekte eder. 12 farklı serotipi vardır.

Newcastle Disease Virüs (NDV) solunum ve alimenter sistem yoluyla mukozal yüzeylerde enfeksiyon oluşturur. Folluklarda bulunan yumurtaların çoğunluğunun düzensiz, yumuşak olması hastalığı erken teşhis etmenin bir yoludur. Ani ölümler görülebilir. Lezyonlardan sonra boyun bölgesindeki interstisyel ve peritrakeal dokularda ödem gelişir. Bu semptomlar hastalığın şiddetine, virusun virulensine, kuşun trüne ve hal ihazındaki bağışıklığa göre değişiklik gösterebilir (Mayo, 2002.) (Alexander ve Jones, 2008.)

NDV hastalığı 3 patotipe ayrılır. Bu patotiplerden biri oldukça bulaşıcı olan velojenik suştur. Velojenik suş da 2 alt gruba ayrılır, viseratropik velojenik ve nörotropik velojenik. Viseratropik velojenik virüs, barsaklarda hemorajik nekrotik akut letal enfeksiyon oluşturur. Nörotropik velojenik virus ise mortalitesi yüksek olan lentojenik NDVdir. Solunum ve sinir sisteminde semptom gösteren mezojenik suş daha az ölümcülken, lentojenik NDV suşu yetişkin kuşlarda daha az virülensle seyreden solunum sistemi semptomları oluşturur (Alexander ve Jones, 2008).

NDVnin enfekte etmesi, konak hücredeki iki glikoproteine bağlıdır. Bunlar; viral lipid membrana bağlı olan hemagglutinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon (F) glikoproteinleridir. Bunlar enfeksiyonu asiste ederler. Başlangıçta NDV enfeksiyonu hedef hücreye doğruca bağlanan HN ve sialik-asit-içeren reseptörlerle ortaya çıkar (Peebles, 1988.). HN

proteininin hücresel reseptörlere bağlanmasının ardından NDV konformasyonel (yapısal) değişikliklere uğrar ve viral ve hücresel zarlara birleştirmek için füzyon peptidlerini serbest bırakır. F glikoprotein öncüsüsülfit bağına proteolitik olarak parçalanarak enfektif parçalar oluşturur. F1 ve F2nin oluşumunun ardından NDVnin hedef hücrelere penetrasyonu endositoz süreciyle gerçekleşir (Peeples, 1988; Scheid ve Choppin, 1974; Silverstein ve Marcus, 1964).

1.2.1. Newcastle Disease Virüsün İmmunostimulatör Özelliği

NDV, doğrudan tümör hücrelerini yok etme (onkoliz) etkisine sahip olmasının yanı sıra insan bağışıklık sistemini düzenleme yeteneği göstermektedir. Zorn ve arkadaşları (Zorn vd., 1994), NDV'nin efektör hücrelerle kuluçkalanması sonrasında periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) hücresel sitotoksitesini önemli ölçüde artırdığını belirtmiştir. Bu süreçte NK hücrelerinin baskın bir lizis aracı olduğu bulunmuştur. Lam ve arkadaşlarının çalışmasında, NDV'nin interferon-alfa (IFN- α), interferon-beta (IFN- β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interleukin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin üretimini tetiklediği ve bunun NK hücrelerini, makrofajları ve T hücrelerini aktive ettiği gözlemlenmiştir (Pecora vd., 2002; Avki vd., 2004; Umansky vd., 1996).

Fournier ve ekibine göre (Fournier vd., 2003), interferon (IFN) tepkileri, viral HN proteinlerinin hücre yüzeyinde bulunmasıyla veya viral RNA'nın etkisiyle parakrin olarak uyarılmaktadır. Bu IFN- α/β , TNF ile ilişkili apoptozis indükleyici ligandın (TRAIL) üretimini arttırarak NK hücrelerinin sitotoksik etkilerini güçlendirmektedir (Biron vd., 1999; Sato vd., 2001). Bu nedenle, NK hücreleri, viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklığın önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir ve IFN- α/β , sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesinin oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır (von Hoegen vd., 1990; Washburn vd., 2003).

NDV enfeksiyonu, tümör hücre yüzeyinde major histocompatibility complex (MHC) sınıf I molekülleri, hücresel yapışma molekülleri ve antijen tanıma moleküllerinin

ekspresyonunu artırarak bağışıklık hücrelerinin aktivitesini desteklemektedir (Haas vd., 1998; Washburn ve Schirmacher, 2002; Schirmacher vd., 1998). Ayrıca, NDV enfeksiyonu T hücrelerinin destekleyici aktivitesini artırarak efektör hücrelerin sitotoksik potansiyelini güçlendirir (Termeer vd., 2000).

NDV'nin kanser ve hastalıklarda kullanılmasının sebepleri;

- 1- Tümör seçici sitolosiz (Pecora vd., 2002)
- 2- Non spesifik immun stimulasyon ve sitokinleri interferon benzeri tetiklemek için kullanmak, (Schirmacher vd, 1999.)
- 3- Terapötik genlere virak vektör olarak ulaşmak, (Schirmacher vd., 1998.; Haas vd., 1998; Zeng vd., 2002; Washburn ve Schirmacher, 2002)
- 4- Acil patojenlere karşı immunizasyon sağlamak (Janke vd., 2007.).

1.2.2. Dendritik Hücrelerin Bağışıklık Sistemindeki Rolü

Dendritik hücreler (DC), birincil bağışıklık yanıtlarını başlatan en etkili veya 'profesyonel' antijen sunan hücrelerdir (APC). Gözetim noktalarında bulunurlar ve burada antijenleri yakalayıp işlerler. Daha sonra, lenfoid organlara göç ederek ve biyolojik olarak aktif moleküller salgılayarak T ve B hücre yanıtlarını başlatır ve düzenlerler. Dendritik hücreler yalnızca bağışıklık yanıtını indüklemek için lenfositleri aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda otoimmün reaksiyonları en aza indirmek için T hücrelerini kendi antijenlerine tolerize ederek rol oynar. Dendritik hücreler ayrıca organ nakli sonrası reddi önlemede, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık kazandırmada ve otoimmün hastalıklarda immünosupresyonda uygulama alanı bulmaktadır (Yao vd., 2002).

Dendritik hücreler (DC), immün sistemde antijen sunumunda önemli rol oynar. Olgunlaşmamış dendritik hücreler tarafından yakalanan antijenler, MHC sınıf I veya II molekülleri aracılığıyla işlenir. İntraselüler patojenler, endojen yol ile MHC sınıf I molekülleri üzerinde sunulur (Shen vd., 1997). MHC sınıf I molekülü, CD8 T hücreleri

tarafından tanınırken, MHC sınıf II molekülleri genellikle CD4 T hücreleri tarafından tanınır (Cella vd., 1997). MHC sınıf I ve II molekülleri, immün yanıtın başlamasında kritik öneme sahiptir. Antijen dışarıdan alınıp fagositoz yoluyla işleniyorsa MHC sınıf II molekülü aracılığıyla sunulur; antijen hücre içindense MHC sınıf I ile sunulur. Bununla birlikte, sadece bu moleküllerin hücre yüzeyinde sergilenmesi yeterli değildir. Antijen sunan hücreler (APC) tarafından salgılanan sitokinler de immün yanıt için gereklidir (Schaer ve Gaschen, 2017).

Dendritik hücreler, lenfoid organlara ulaşarak antijenleri T lenfositlere sunar (Lutz vd., 1997). T hücreleri, yüzeylerinde bulunan antijen reseptörleri (TCR) aracılığıyla APC'nin sunduğu MHC-antijenik peptid kompleksine bağlanır. T lenfositleri alfa ve beta zincirlerinden oluşur ve immün yanıt, APC'ler ile T hücreleri arasındaki etkileşimden doğar. Ancak, daha önce antijenle karşılaşmamış bir T hücresi, adaptif bağışıklık oluşturmak için APC'ye bağlanamaz (Schaer ve Gaschen, 2017).

Lenfoid dokularda antijenle işlenmiş dendritik hücreler, MHC sınıf I ve II peptid komplekslerini olgunlaşmamış CD4 ve CD8 T hücrelerine sunar. MHC sınıf II aracılığıyla sunulan antijenler CD4 tipi T hücrelerini (Th) aktive ederken, MHC sınıf I üzerinden sunulanlar CD8 tipi sitotoksik T hücrelerini uyarır (Schaer ve Gaschen, 2017). CD4 T hücreleri, IL-12 salgılanmasını artırarak immün yanıtı düzenler. İnterferon gama, IL-12'nin üretimini destekler ve IL-12, CD8 T hücrelerinin yanı sıra Th1 hücrelerini aktive eder (Snijders vd., 1998) . Ayrıca, IL-12, B hücrelerini uyarak IgM üretimini artırır (Dubois vd., 1998). Bu süreçler, adaptif bağışıklıkta temel rol oynar (Schaer ve Gaschen, 2017).

Hücrel bağışıklıkta, neoplastik hücrelerin ve virüsle enfekte hücrelerin eliminasyonu için CD8 T hücreleri ve NK hücreleri aktive olur. Dendritik hücrelerin bu süreçteki rolü, immün yanıtın etkinliğini artırmak için kritiktir (Yao vd., 2002).

1.2.3. Newcastle Hastalığı Virüsünün (NDV) Moleküler Biyolojisi

NDV genomu, 6 viral proteini kodlayan 15,9 kb'lık, tek zincirli, bölünmemiş RNA'dan oluşur; fosfoprotein (P), matris proteini (M), füzyon proteini (F), hemaglutinin-nöraminidaz proteini (HN), polimeraz (L) ve nükleoprotein (NP) (Khatijah ve Siang, 2001). Son zamanlarda, birkaç NDV suşunun tüm genomu tamamen dizilenmiştir (de Leeuw ve Peeters, 1999). Daha sonra, NDV'nin enfeksiyöz cDNA klonları ters genetik teknoloji kullanılarak üretilmiştir (Romer-Oberdorfer vd., 1999). Paramyxovirüsleri aynı ailenin diğer üyelerinden ayıran temel özellik, zarftan uzanan iki yüzey çıkıntısının veya sivri ucun varlığında yatmaktadır. En uzun sivri uç, hemaglutinasyon (HA) ve nöraminidaz (NA) aktiviteleriyle ilişkili olan HN glikoproteinini içerirken, diğer sivri uç virüs ile enfekte olmuş konak hücreleri arasındaki füzyonda yer alan F glikoproteinini içerir. Bu iki protein birbirleriyle etkileşime girer ve viral enfeksiyon ve virülansla ilgilidir (Stone-Hulslander ve Morrison, 1997).

1.2.4. Newcastle Disease Virüsün Duyarlılığı

Isı: düşük ısılarda aylarca kalabilir. 60° C'de 30 dakika, 56° C'de 3 saatte inaktive olur.

Ph: 3'ün altında inaktive olur.

Etkili kimyasallar ve dezenfektanlar: sodyum hipoklorit, fenol, gluteraldehit, klorheksidin, okside ajanlar, eter, formalin

Dayanıklılık: çevre koşullarına bağlı olarak dayanıklılığı değişkenlik gösterebilir.

Virionlar organik materyallerde doğal ortam ısısında stabil kalırlar.

Bulaşma: kuşlar arası inhalasyon esnasında hava yoluyla direkt olarak, lentojenik suşda ise vertikal bulaşma yolu gözlenir. Kontamine su ve yiyecekler, bakıcıların kostümleri veya yumurta artıkları.

1.2.5. Newcastle Hastalığı Aşısı

Newcastle hastalığı (ND), ilk olarak 1926 yılında tanımlanan ve öncelikle dünya çapındaki dağılımı ve ekonomik etkisi nedeniyle kümes hayvanı endüstrisinde önemli bir sorun olmaya devam eden bir kümes hayvanı hastalığıdır. NDV'nin tüm suşları Paramyxoviridae ailesine, Avulavirus cinsine aittir. Tek bir serotipin, kuş paramyxovirüsü serotipi-1'in (APMV-1) bir parçasıdır; bu virüs, zarflı negatif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Şu anda, ND için 3 ana aşı türü - canlı lentojenik, canlı mezojenik ve inaktif - kanatlı endüstrisinde ticari olarak mevcuttur (Martinez vd., 2018).

Lentojenik suşlar başarılı bir bağışıklık tepkisi indüklemeye yeteneğine sahiptir. Buna karşılık, mezojenik suşlar tamamen virulent suşlardan türetilir ve inaktif aşılar öldürülmüş virüs kullanılarak geliştirilir. Farklı NDV suşları, konakçının yaşına, duyarlılığa ve çevresel strese bağlı olarak farklı belirtilere neden olabilir ve bu da farklı ölüm oranlarına ve farklı ekonomik etki düzeylerine yol açabilir. Verojenik NDV enfeksiyonlarında ölüm oranı %100'e kadar çıkabilir. ND'nin klinik belirtileri spesifik değildir ve diğer hastalıklarla ilişkili olabilir; klinik belirtiler depresyon ve ishalden yumurta üretiminde bozulmaya veya durmaya kadar değişebilir (Martinez vd., 2018).

1940'larda geliştirilen LaSota aşısı, kanıtlanmış güvenlik ve etkinlik itibarı ile farklı ülkelerde en yaygın kullanılan aşıdır ve dünya çapında kullanılmaya devam etmektedir (Liu vd., 2023).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın materyalini, kontrol grubu 7 ve çalışma grubu 7 olmak üzere yaş, kilo, cinsiyet, ırk fark etmeksizin CDV Ag hızlı tanı test kitinde pozitif olarak belirlenen köpeklerden oluşturuldu.

Bu deneysel çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na (AKÜ-HADYEK) başvurulmuş ve gerekli alınmıştır.

2.1.1.1. Deney grupları

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesine CDV şüpheli giriş yapılan köpeklerden oluşturulmuştur.

1. Kontrol Grubu: CDV şüpheli olan köpekler VetExpert marka hızlı tanı test kitiyle kontrol edilmiş, pozitif olarak yanıt verenlerin klinik semptomları kayıt altına alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Sıfıncı gün kan alma tekniklerine uygun olarak alınan kanlardan hematolojik analizler gerçekleştirilmiştir. D3 vitamini (vetux Pharma D3 Nano), sıvı asagaltımı (%0.9'luk Sodyum Klorür ve Laktatlı Ringer solüsyoları, IV olarak) ve antibiyotik tedavisi olarak amoksisilin klavunik asit (Augmentin 20mg/kg PO 12 saatte 1 defa 10 gün boyunca) bu grupta yer alan tüm hayvanlara standart tedavi olarak uygulanmıştır. Bu gruba Newcastle hastalığı La Sota suşuna karşı canlı aşı uygulaması yapılmamıştır.

2. Çalışma Grubu: CDV şüpheli olan köpekler VetExpert marka hızlı tanı test kitiyle kontrol edilmiş, pozitif olarak yanıt verenlerin klinik semptomları kayıt altına alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Sıfırncı gün kan alma tekniklerine uygun olarak alınan kanlardan hematolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Bu gruba standart tedaviye (D3 vitamini, sıvı asağaltımı ve antibiyotik tedavisi olarak amoksisilin klavunik asit) ek olarak Hipraviar S 1000 dozlu Newcastle hastalığı La Sota suşuna karşı canlı aşısı, 6 ml %0.9'luk Sodyum Korür ile sulandırılarak, kilo fark etmeksizin 5 gün boyunca 24 saatte bir 2 ml subkutan olarak uygulanmıştır.

2.1.2. Cihaz ve Ekipman

Alınan kan örneklerinden yapılan hematoloji Vacusera mini marka K2 EDTA mor kapaklı kan alma tüpüne konulup, Medonic marka, CA620 model hemogram cihazıyla analizler gerçekleştirilmiştir. Vetexpert marka CDV antijen testi ile gözyaşından swap testi bakılmıştır.

2.2. Metot

2.2.1. Deneyin Yapılışı

Bu çalışma, köpeklerde distemper virusu (CDV) hastalığında Newcastle hastalığı LaSota suşunun etkilerini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya yaş, kilo, cinsiyet ve ırk fark etmeksizin toplam 14 köpek dahil edilmiştir. Hayvanlar, kontrol grubu (7 köpek) ve çalışma grubu (7 köpek) olarak iki gruba ayrılmıştır. Deneysel çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AKÜ-HADYEK) gerekli etik onay alınmıştır.

Her iki gruptaki köpekler, CDV şüphesiyle Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne getirilen hayvanlar arasından seçilmiştir. Köpekler, VetExpert marka hızlı tabı test kiti ile kontrol edilerek pozitif sonuç verenler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm köpeklerin klinik semptomları kayıt altına alınarak (Çizelge 2.1) 0. günde hematolojik analizler yapılmıştır.

Çizelge 2.1: Çalışma Kapsamında Elde Edilen Fiziksel Muayene Bulguları

ID	İrk	Yaş	Kısırlaştırılmış	Cinsiyet	Ateş	İştahsızlık	Kusma	İshal	Hırıltılı Solunum Sesi	Purulent Akıntı (Göz/Burun)	Tikler	Şok	Gece İnlemesi
Kontrol 1	Melez	7 ay	Hayır	Dişi			✓				✓		
Kontrol 2	Melez	3 ay	Hayır	Erkek								✓	✓
Kontrol 3	Sosis Köpek	7 ay	Hayır	Dişi		✓	✓						
Kontrol 4	Melez	3 ay	Hayır	Dişi	✓	✓							
Kontrol 5	Melez	> 6 ay	Hayır	Erkek			✓	✓					
Kontrol 6	Cocker Spaniel	> 6 ay	Evet	Dişi								✓	
Kontrol 7	Melez	> 6 ay	Hayır	Dişi	✓	✓							✓
Denek 1	Kangal	> 6 ay	Evet	Erkek					✓	✓			
Denek 2	Fransız Bulldog	> 6 ay	Hayır	Erkek							✓		
Denek 3	Melez	< 6 ay	Hayır	Erkek	✓					✓			
Denek 4	Küçük İrk Melez	> 6 ay	Evet	Dişi		✓						✓	
Denek 5	Melez	> 6 ay	Evet	Erkek				✓	✓				
Denek 6	Labrador	> 6 ay	Hayır	Dişi		✓	✓	✓					
Denek 7	Golden Retriever	> 6 ay	Hayır	Erkek								✓	

Kontrol grubundaki köpeklere yalnızca aşağıdaki standart tedaviler uygulanmıştır (Çizelge 2.2):

- D3 vitamini (Vetux Pharma D3 Nano),
- Sıvı sağaltımı (%0,9'luk İzotonik Sodyum Klorür ve Laktatlı Ringer solüsyonu intravenöz),
- Antibiyotik tedavisi (Augmentin 1000 mg tablet, 20 mg/kg dozunda, 12 saatte bir, oral yolla, 10 gün).

Deney grubundaki köpeklere ise yukarıdaki tedavi protokolüne ek olarak Hipraviar S (Hipra) 1000 dozluk Newcastle hastalığı La Sota suşuna karşı canlı aşı uygulanmıştır. Aşı, 6 ml %0,9'luk Sodyum Klorür ile sulandırılarak hazırlanmış ve 5 gün boyunca her köpeğe 2 ml dozunda, subkutan olarak 24 saatte bir uygulanmıştır.

Bir ay sonra, hayatta kalan köpeklerden (Deney grubunda yer alan 5 köpek) yeniden kan örnekleri alınmış ve hematolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda gözyaşı örneklerinden hızlı test kiti ile CDV ile enfekte durumları tekrar değerlendirilmiştir. Sağ kalan 5 köpeğin tamamında tekrarlanan CDV Ag hızlı tanı test kitlerinin negatif sonuç verdiği görüldü.

Çizelge 2.2: Kontrol ve Çalışma Gruplarında Uygulanan İlaçlar ve Dozajlar

UYGULANAN İLAÇ	MARKASI	UYGULAMA YOLU	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU
D3 Vitamini	Vetux Pharma D3 Nano	Oral	250IU/5kg 24h/1	250IU/5kg 24h/1
Laktatlı Ringer	Polifarma	İntravenöz	10mg/kg 12h/1	10mg/kg 12h/1
%0,9 Sodyum Klorür	Polifarma	İntravenöz	20mg/kg 12h/1	20mg/kg 12h/1
Amoksisilin Klavulanik Asit	Augmentin BID 1000 mg GlaxoSmithKline	Oral	20mg/kg 12h/1	20mg/kg 12h/1
Newcastle LaSota	Hipraviar S Laboratorios Hipra	Subcutan	-	2cc 24h/1

2.2.2. Kan Numunelerinin Toplanması ve Analizi

Kan örnekleri V. cephalica antebrahium'dan ve tekniğine uygun olarak alındı. Kan örnekleri; hematolojik analizlerin yapılabilmesi için 2 ml'lik EDTA'lı tüplere toplandı. Toplanan kan örneklerin, Medonic marka CA620 model hemogram cihazında hematolojik analizleri gerçekleştirildi (Çizelge 2.2).



Çizelge 2.3: Çalışma Kapsamında Elde Edilen Hematolojik Test Sonuçları

	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Referans Aralığı	Birim
WBC	29,53	2,3	7,8	5,3	5,1	12,83	12,7	8,43	4,29	6,75	9,4	38,59	14,5	7,21	6--17	10E3/mm3
LYMF	3,22	1,1	4,4	1,5	2,3	0,18	4,7	2,43	0,18	0,12	0,25	1,2	2,8	2,27	0,8--5,1	10E3/mm3
MID	3,31	0,2	0,6	0,3	0,4	1,12	1	2,16	3,65	6,02	1,26	4,89	0,7	0,62	0--1,8	10E3/mm3
GRAN	23	1	2,8	3,5	2,4	11,53	7	3,84	0,46	0,61	7,89	32,5	11	4,32	4--12,6	10E3/mm3
LYMF%	10,9	49,9	56,4	28,1	45,9	1,4	37,2	28,8	4,2	1,8	2,6	3,1	19,1	31,5	12--30	%
MID%	11,2	4,9	7,3	5,4	6,7	8,7	7,3	45,5	10,8	9	13,5	12,6	5,2	8,7	2--9	%
GRAN%	77,9	45,2	36,3	66,5	47,4	89,9	55,5	25,7	85	89,2	83,9	84,3	75,7	59,8	60--83	%
RBC	4,46	7,79	5,3	5,34	9,4	3,58	4,13	7,19	4,27	3,7	4,52	2,32	5	8,33	5,5--8,5	10E6/mm3
HGB	9,9	18,8	10,2	11	17,6	7,4	9	16,7	8,7	7,7	9,3	5,6	8,9	19,5	11--19	g/dl
HCT	32,5	58,5	32,7	41,2	61	20,8	29	48,1	23,9	21,6	25,4	15,1	32,2	49,7	39--56	%
MCV	73	75,1	61,8	77,2	64,9	57,9	70,1	66,8	56,1	58,3	56,1	65,2	64,4	59,8	62--72	fl
MCH	22,2	24,2	19,3	20,6	18,7	20,7	21,8	23,2	20,4	20,8	20,6	24,4	17,8	23,4	20--25	pg
MCHC	30,5	32,2	31,3	26,7	28,8	35	31	34	36	35	36	37	27,6	39,1	30--38	g/dl
RDW	58	51	43,3	46,1	42,8	20,1	44	14	22,7	22,4	20,5	15,1	14,8	13,7	35--53	fl
RDW%	20,4	11,5	15,8	17,1	12,2	43,9	10,6	36,5	49,4	48,7	44,7	36,3	14,8	37,9	12--17,5	%
PLT	125	343	389	215	181	158	351	318	113	59	279	20	205	237	200--500	10E3/mm3
MPV	12,6	7,9	8,3	8	8,8	9,6	8,9	9,8	8,7	8,4	7,9	5,7	11,2	8,7	7--12,9	fl
PCT	1,57	0,28	0,33	0,3	0,17	1,51	0,32	3,12	0,98	0,5	2,2	0,11	0,33	2,06	0,1--9,99	%
PDW	15,5	9,9	10,7	7	11,6	14,9	11	15	14,8	15,2	15,6	16,8	16,1	15,3	6--10	fl

1 ay sonra çalışmaya dahil edilen köpeklerden sadece deney grubunda yer alan 5 köpek hayatta kaldı. Hayatta kalan köpeklerden hematolojik analizler tekrarlandı (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.4: 1 Ay Sonra Hayatta Kalan Köpeklerden Elde Edilen Hematolojik Test Sonuçları

	D1	D3	D5	D6	D7	Referans Aralığı	Birim
WBC	12,87	10,16	8,68	11,83	15,54	6--17	10E3/mm3
LYMF	2,47	1,02	3,36	2,2	2,47	0,8--5,1	10E3/mm3
MID	1,51	0,75	1,63	1,32	4,5	0--1,8	10E3/mm3
GRAN	8,89	8,39	3,69	8,21	8,57	4--12,6	10E3/mm3
LYMF%	19,2	10	38,7	18,6	15,9	12--30	%
MID%	11,7	7,4	18,8	12	29	2--9	%
GRAN%	69,1	82,6	42,5	69,4	55,1	60--83	%
RBC	8,13	4,96	4,38	5,92	7,75	5,5--8,5	10E6/mm3
HGB	18,2	10,9	9,7	13,5	14	11--19	g/dl
HCT	46,9	34,8	25,3	35,2	38,5	39--56	%
MCV	57,8	70,1	57,9	59,5	49,7	62--72	fl
MCH	22,4	22	22,2	22,8	18	20--25	pg
MCHC	38,7	31,4	38,3	38,4	36,3	30--38	g/dl
RDW	13,8	16,9	13,1	13,6	15,4	35--53	fl
RDW%	36,6	46,1	35	37,4	35,3	12--17,5	%
PLT	195	292	93	310	379	200--500	10E3/mm3
MPV	12,1	12	11	9	9,4	7--12,9	fl
PCT	2,36	3,52	1,02	2,79	3,54	0,1--9,99	%
PDW	15,4	15,8	16,1	15,2	14,4	6--10	fl

2.2.3. Hızlı Tanı Kitlerinin Değerlendirilmesi

VetExpert'in Canine Dİstemper hızlı tanı kitleri, immünokromatografik (IC) yöntemle çalışarak yüksek güvenilirlik ve hızlı sonuçlar sağlamaktadır. VetExpert testleri, %99,9 duyarlılık ve %98,5 özgüllük oranları ile yüksek doğrulukta sonuçlar sağlar. Bu testler, antikor veya antijen varlığını tespit etmek için tasarlanmış olup, test sonuçları 5-10 dakika içinde elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

İmmünokromatografik yöntem, nitroselüloz membran üzerinde gerçekleşen bir immünolojik reaksiyonla çalışır. Testlerin geçerliliği, yalnızca belirtilen süre zarfında değerlendirilen sonuçlarla doğrulanabilir.

Hızlı testlerin doğruluğu, kontrol çizgisinin belirginliği ile garanti altına alınır; kontrol çizgisi, immunogold etiketli monoklonal antikorlara karşı antikorları içerir ve testin geçerliliğini teyit eder. Antikor veya antijen içeren örneklerde, hem test çizgisi hem de kontrol çizgisi belirginleşir. Bununla birlikte, çoğu hızlı test, test çizgisinin yoğunluğuna bakılmaksızın pozitif olarak kabul edilir, bu da niteliğine dayalı testler olduklarını gösterir.

Bu bilgiler ışığında kontrol çizgisine ek olarak test çizgisinde görüldüğü durumlar pozitif olarak kabul edildi. Sadece kontrol çizgisinin görünür hale geldiği durumlar ise negatif olarak değerlendirildi.

Testler, 2-30°C arasında, testlerin uygulanmasını gerektiren hayvan metaryeli elde edilinceye kadar uygun sıcaklıkta saklanmıştır.

2.3. İstatistiksel Analiz Tekniği

Bu çalışmada tedavi öncesi ile sonrasında hayatta kalan 5 köpeğin hematolojik verilerinin karşılaştırılmasında bağımlı rneklem T testi; çalışmaya dahil edilen hayvanların hayatta kalım verilerinin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Chi-Square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık (nemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.



3. BULGULAR

Bu araştırmada tedavi öncesi ile sonrasında hayatta kalan 5 köpeğin hematolojik verilerinin karşılaştırılmasında da; WBC, LYMF, MID, GRAN, LYMF%, MID%, GRAN%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, RDW%, PLT, PMV, PCT ve PDW parametrelerindeki değişim karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. . Elde edilen veriler, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farkın ($P < 0,05$) olmadığını ortaya koydu (izelge 3.1).

Çalışmaya dahil edilen hayvanların hayatta kalım verilerinin karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P = 0.021$) olduğu ortaya koydu (izelge 3.2).

Çalışmaya dahil edilen hayvanların hepsinin fiziksel muayene bulguları kayıt altına alınmıştır. Kayıt altına alınan bu bilgiler şu şekildedir: Kontrol 1: Melez, 7 aylık, dişi, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık, ve gece inlemesi belirtisi bulunmamaktadır. Ancak, kusma ve hırıltılı solunum sesi belirtileri vardır.

Kontrol 2: Melez, 3 aylık, erkek, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık, kusma, ishal, hırıltılı solunum sesi, purulent akıntı, tikler, şok, ve gece inlemesi belirtileri yoktur.

Kontrol 3: Sosis Köpek, 7 aylık, dişi, kısırlaştırılmamış. Ateş ve iştahsızlık belirtileri vardır, ancak diğer belirtiler bulunmamaktadır.

Kontrol 4: Melez, 3 aylık, dişi, kısırlaştırılmamış. Ateş ve iştahsızlık belirtileri vardır.

Kontrol 5: Melez, 6 aydan büyük, erkek, kısırlaştırılmamış. Ateş ve iştahsızlık belirtileri vardır.

Kontrol 6: Cocker Spaniel, 6 aydan büyük, dişi, kısırlaştırılmış. Hırıltılı solunum sesi ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Kontrol 7: Melez, 6 aydan büyük, dişi, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Denek 1: Kangal, 6 aydan büyük, erkek, kısırlaştırılmış. Ateş, iştahsızlık, kusma, ishal ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Denek 2: Fransız Bulldog, 6 aydan büyük, erkek, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık, kusma ve şok belirtileri vardır.

Denek 3: Melez, 6 aydan küçük, erkek, kısırlaştırılmamış. Ateş ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Denek 4: Küçük Irk Melez, 6 aydan büyük, dişi, kısırlaştırılmış. Ateş, iştahsızlık ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Denek 5: Melez, 6 aydan büyük, erkek, kısırlaştırılmış. Ateş, iştahsızlık ve gece inlemesi belirtileri vardır.

Denek 6: Labrador, 6 aydan büyük, dişi, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık, kusma ve ishal belirtileri vardır.

Denek 7: Golden Retriever, 6 aydan büyük, erkek, kısırlaştırılmamış. Ateş, iştahsızlık ve şok belirtileri vardır.



Çizelge 3.1: Çalışma Kapsamında Bir ay Sonra Elde Edilen Hematolojik Bulguların İstatiksel Analizi

Parametre	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Minimum	Maksimum	p
WBC	Öncesi	5	15,10	13,50	6,04	8,43	6,75	38,59	0,659
	Sonrası	5	11,82	2,63	1,17	11,83	8,68	15,54	
LYMF	Öncesi	5	1,76	1,10	0,49	2,27	0,12	2,8	0,315
	Sonrası	5	2,30	0,84	0,38	2,47	1,02	3,36	
MID	Öncesi	5	2,88	2,46	1,10	2,16	0,62	6,02	0,585
	Sonrası	5	1,94	1,47	0,66	1,51	0,75	4,5	
GRAN	Öncesi	5	10,45	12,89	5,77	4,32	0,61	32,5	0,687
	Sonrası	5	7,55	2,17	0,97	8,39	3,69	8,89	
LYMF%	Öncesi	5	16,86	13,95	6,24	19,1	1,8	31,5	0,707
	Sonrası	5	20,48	10,82	4,84	18,6	10	38,7	
MID%	Öncesi	5	16,20	16,59	7,42	9	5,2	45,5	0,965
	Sonrası	5	15,78	8,44	3,78	12	7,4	29	
GRAN%	Öncesi	5	66,94	25,62	11,46	75,7	25,7	89,2	0,825
	Sonrası	5	63,74	15,35	6,86	69,1	42,5	82,6	
RBC	Öncesi	5	5,31	2,46	1,10	5	2,32	8,33	0,098
	Sonrası	5	6,23	1,66	0,74	5,92	4,38	8,13	
HGB	Öncesi	5	11,68	6,06	2,71	8,9	5,6	19,5	0,441
	Sonrası	5	13,26	3,29	1,47	13,5	9,7	18,2	
HCT	Öncesi	5	33,34	15,47	6,92	32,2	15,1	49,7	0,553
	Sonrası	5	36,14	7,77	3,48	35,2	25,3	46,9	
MCV	Öncesi	5	62,90	3,66	1,64	64,4	58,3	66,8	0,625
	Sonrası	5	59,00	7,29	3,26	57,9	49,7	70,1	
MCH	Öncesi	5	21,92	2,66	1,19	23,2	17,8	24,4	0,812
	Sonrası	5	21,48	1,97	0,88	22,2	18	22,8	

Çizelge 3.1 Devam: Çalışma Kapsamında Bir ay Sonra Elde Edilen Hematolojik Bulguların İstatiksel Analizi

MCHC	Öncesi	5	34,54	4,35	1,94	35	27,6	39,1	0,475
	Sonrası	5	36,62	3,07	1,37	38,3	31,4	38,7	
RDW	Öncesi	5	16,00	3,62	1,62	14,8	13,7	22,4	0,292
	Sonrası	5	14,56	1,57	0,70	13,8	13,1	16,9	
RDW%	Öncesi	5	34,84	12,33	5,51	36,5	14,8	48,7	0,786
	Sonrası	5	38,08	4,59	2,05	36,6	35	46,1	
PLT	Öncesi	5	167,80	124,92	55,86	205	20	318	0,217
	Sonrası	5	253,80	111,36	49,80	292	93	379	
PMV	Öncesi	5	8,76	2,03	0,91	8,7	5,7	11,2	0,188
	Sonrası	5	10,70	1,44	0,65	11	9	12,1	
PCT	Öncesi	5	1,22	1,31	0,59	0,5	0,11	3,12	0,125
	Sonrası	5	2,65	1,04	0,46	2,79	1,02	3,54	
PDW	Öncesi	5	15,68	0,75	0,34	15,3	15	16,8	0,313
	Sonrası	5	15,38	0,65	0,29	15,4	14,4	16,1	

Çizelge 3.2: Çalışmaya Dahil Edilen Hayvanlarda Sağ Kalımın İstatiksel Değerlendirilmesi

	Yaşayan	Ölen	P Değeri
Kontrol	0	7	0.021*
Tedavi	5	2	

4. TARTIŞMA

Bu çalışma, CDV ile enfekte köpeklerde ateş, iştahsızlık, kusma, ishal, hırıltılı solunum, göz ve burundan purulent akıntı, tikler, şok hali ve gece inlemeleri gibi belirtilerin yaygın olduğunu göstermiştir. CDV, lenfatik, solunum, sindirim, idrar, iskelet, deri ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli vücut sistemlerini etkileyen bir virüstür (Lempp vd., 2014). Köpeklerde distemper virüsü enfeksiyonu, immünosüpresyon oluşturarak sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişimini destekler ve solunum ile gastrointestinal semptomların ortaya çıkmasına neden olur (Beineke vd., 2009; da Fontoura Budaszewski ve Von Messling, 2016; Saltik ve Kale, 2020). Yaptığımız çalışmada new castle lasota aşısı suşunun tedaviye eklendiğinde olası hematolojik parametrelere ve hayatta kalım sürelerine etkilerini değerlendirdik.

Önceki bilimsel çalışmalar, CDV ile enfekte köpeklerde yapılan hematolojik analizlerin, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında RBC, Hgb, Hct ve PLT değerlerinde belirgin bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur (Buragohain vd., 2017). Bu durum, enfeksiyonun kan parametreleri üzerindeki olumsuz etkisini açıkça göstermektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda yer alan CDV ile enfekte hayvanların tamamı hayatını kaybettiği için, 1 ay sonrasında yapılması planlanan hematolojik analiz tekrarı yapılamamıştır. Bu nedenle sadece hayatta kalmış olan ve deney grubunda yer alan toplam 5 köpeğin hematolojik analizleri karşılaştırılabilirdi. Bu analizlerde görülen tedavi öncesine göre tedavi sonrasında artan RBC, Hgb, Hct ve PLT parametrelerinin CDV ile enfekte hayvanlarda aktif hastalık nedeniyle sıfıncı günde düşük düzeyde seyrettikleri ve uygulanan tedavi ile birlikte iyileşme göstererek bu parametrelerin sağlıklı düzeye numerik olarak geri yükseldikleri düşünüldü (Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bir seviyede değildi). Yapılan son hematolojik analiz sırasında uygulanan CDV hızlı tanı test kitlerinin negatif sonuç vermesi de bunu kanıtlar nitelikteydi.

Buna ek olarak CDV'nin kemik iliğinde eritrosit hipoplazisine ve kemik iliği tükenmesine ve/veya baskılanmasına neden olabileceği ve bunun hematopoietik öncülleri etkileyerek bu değerlerin üretiminin azalmasına neden olabileceğini

bildirilmiştir (Bohn, 2013; Carter, 2018). Köpek distemper enfeksiyonu, interlökin-6'nın salınmasına neden olur ve piokilositoz, şistositler, hipokromazi, keratositler, mikrositler ve CDV ile enfekte köpeklerde mikrositer hipokromik tipte bir anemiye yansıtan MCH ve MCHC değerlerinde önemli bir azalmayla demir eksikliğine yol açar (Gordon vd., 1992; Bohn, 2013). Aynı sonuçlar Headly ve Sukura (2009) ve Buragohain vd., (2017) tarafından yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir.

Hastalığın aktif olduğu dönemde şekillenen hipokromik aneminin yine tedavi sonrasında yaştığımız hematolojik analizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da numerik olarak yükselerek sağlıklı düzeye geri yükseldiği düşünüldü. Buna ek olarak daha önceki çalışmalarda görülen MCV düşüklüğünün bizim çalışmamızda tedavi sonrasında iyileşen hayvanlarda da seviyesinin numerik olarak daha da düştüğü ancak referans değerleri arasında seyrettiği tespit edildi.

Saaed ve Al-Obaidi'nin (2021) yapmış olduğu çalışmada CDV ile enfekte köpeklerde nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofilleri normal referans aralıklarda olduğunu bulmuşlardır. Buna ek olarak lökopeni ve lenfositopeni tespit ettikleri ve bu bulguların, Ezeibe ve Udegbumam (2008) ile Salem (2014) ve Yama vd., (2020) ile uyumluluğu olduğu görülmektedir. RBC ve lenfositlerdeki azalmanın ana nedeni, distemper virüsü yüzünden meydana gelen apoptozdur (Okada vd., 2000). Ayrıca, virüsün yayılması B ve T lenfosit hücrelerinin kaybına neden olur (Williams, 2001). Öte yandan, Buragohain vd., (2017) RBC ve lenfosit sayılarının normal referans aralıkta olduğunu buşduklarına bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmalar ışığında; çalışmamızda elde edilen verilere bakıldığında tedavi sonrasında numerik olarak artan lenfosit sayılarının, enfeksiyon sırasında B ve T lenfosit hücrelerinin apoptozuna bağlı olarak düştüğü ve tekrarlanan hematolojik analiz sırasında hayvanların iyileşerek bu kaybı kompanze ettikleri düşünüldü. Diğer yandan elde ettiğimiz veriler tedavi sonrasında iyileşen hayvanların parametrelerinin referans değerler arasında geri döndüğünü de ortaya koymaktadır. Tedavi sonrasında tespit edilen numerik artışın hastalığın seyri sırasında meydana gelen immünoşüpresyonun ortadan kalktığının bir göstergesi olarak da yorumlanabileceği düşünüldü.

Saaed ve Al-Obaidi'nin (2021) yaptıkları çalışmada, CDV ile enfekte köpeklerde nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofillerin yüzdeleri ve mutlak sayılarını normal referans aralıklarda bulunmuştur. Ancak, yapılan başka çalışmalar ise CDV'li köpeklerde muhtemel sekonder bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar reaksiyondan kaynaklanan monosit sayısında önemli bir azalma (Beineke, 2015) ve granülosit sayısında önemli bir artış olduğunu göstermiştir, (Berghoff ve Steiner, 2011; Yama vd., 2020).

Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrasında elde edilen hematolojik verilere bakıldığında MİD ve Granülositlerdeki numerik düşüşün; enfekte oldukları sırasında muhtemel bir sekonder enfeksiyon ya da inflamatuvar reaksiyona bağlı numerik bir artıştan kaynaklandığı düşünüldü. Lökositlerin genelinde bakıldığında ise tedavi öncesinde yüksek seyreden mid ve granülosit parametrelerinin düştüğü ve lenfositlerin arttığı görülmektedir. Lenfositlerdeki numerik artışın diğer parametrelere göre oranla daha az olması nedeniyle genel lökosit sayısının (WBC) düştüğü yapılan bu çalışmayla ortaya konmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hayvanlara (14 köpek) bakıldığında, tedaviye lasota suşu eklenmemiş tüm köpeklerin öldüğü görülmektedir. Buna ek olarak deney grubundan yine 2 köpek hayatını kaybetmiştir. İstatiksel olarak da anlamlı olarak ($P=0.021$) hayatta kalım / ölüm oranları ile deney grupları arasında ciddi bir fark elde edildi.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları ayrıca virüsün kendisinin neden olduğu ölüm oranının hala yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, virüsün neden olduğu ölüm oranını etkili bir şekilde azaltan tedaviler bulmak hayati önem taşımaktadır.

Bu çalışma, köpek distemper virüsü (CDV) enfeksiyonunun hematolojik parametreler üzerindeki olumsuz etkilerini ve Newcastle Lasota aşı suşunun tedaviye eklenmesinin bu etkileri azaltmadaki potansiyel faydasını ortaya koymuştur. Tedavi grubunda yer alan hayvanlarda RBC, Hgb, Hct ve PLT gibi parametrelerde görülen iyileşme, uygulanan tedavinin CDV ile enfekte köpeklerde hematolojik düzelme sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, tedavi sonrasında lenfosit düzeylerindeki artış, hastalığın seyri sırasında meydana gelen immünosüpresyonun kısmen de olsa giderildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan bazı parametreler, tedavi etkinliğinin daha geniş çaplı çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi gerektiğini işaret etmektedir.

Öneriler:

- Tedavi Yaklaşımları: CDV tedavisinde Newcastle Lasota aşı suşunun destekleyici bir tedavi olarak kullanımının potansiyel faydalarını anlamak için daha geniş çaplı, kontrollü ve uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır.
- Hematolojik İzlem: CDV tedavisi sırasında hematolojik parametrelerin düzenli olarak izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve sekonder enfeksiyonların yönetimi için önemlidir.
- Erken Tanı ve Tedavi: CDV ile enfekte köpeklerde hızlı tanı kitlerinin kullanımı, erken teşhis ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine olanak sağlayarak mortalite oranlarını düşürebilir.
- İmmünosüpresyon Yönetimi: CDV'nin neden olduğu immünosüpresyonun etkilerini hafifletmek için immün sistemi destekleyici tedavi yaklaşımları araştırılmalıdır.

- Sekonder Enfeksiyonların Önlenmesi: CDV enfeksiyonu sırasında gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi için uygun antibiyotik tedavilerinin değerlendirilmesi gereklidir.
- Koruyucu Önlemler: CDV'ye karşı aşılama programlarının yaygınlaştırılması, bu virüsün yayılımını önlemek için kritik bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler, Newcastle Lasota suşunun CDV tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ve CDV enfeksiyonlarının daha iyi yönetimi için ileri çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.



6. KAYNAKLAR

- Ağaoğlu, Z. Akgül, Y.(1998) Enfeksiyöz Hastalıklar. İçinde: Kedi ve Köpek Hastalıkları. Ed: İmren, HY., 1st ed. Ankara: Medisan, s. 368-70.
- Alexander, D.J. (1988). Historical aspects. In D. J. Alexander (Ed.), *Newcastle Disease* (pp. 1-22). Kulwer Academic Publishers
- Alexander, D.J., Jones, R. C. (2008). Paramyxoviridae. In M. Pattison, P. MacMullin, J. M. Bradburry, & D. Alexander (Eds.), *Poultry Disease* (6th ed., pp. 294-316). Harcourt Publishers Limited.
- Alfano, F., Lanave, G., Lucibelli, M.G., Miletto, G., D'Alessio, N., Gallo, A. (2022). Canine distemper virus in autochthonous and imported dogs, Southern Italy (2014–2021). *Animals (Basel)*, 12(20), 2852.
- Alfano, F., Lanave, G., Lucibelli, M.G., Miletto, G., D'Alessio, N., Gallo, A., Auriemma, C., Amoroso, M.G., Lucente, M.S., De Carlo, E., Martella, V., Decaro, N., Fusco, G. (2022). Canine distemper virus in autochthonous and imported dogs, Southern Italy (2014–2021). *Animals (Basel)*, 12(20), 2852.
- Alleman, A.R., Christopher, M.M., Steiner, D.A., Homer, B.L. (1992). Identification of intracytoplasmic inclusion bodies in mononuclear cells from the cerebrospinal fluid of a dog with canine distemper. *Veterinary Pathology*, 29, s. 84–85.
- Appel, M., Summers, B. (1999). Canine distemper: Current status. In Carmichael, L.E. (Ed.), *Recent advances in canine infectious diseases* (pp. 68–72). Ithaca, NY: International Veterinary Information Service.
- Avki, S., Turutoğlu, H., Şimşek, A., Ünsal, A. (2004). Clinical and immunological effects of Newcastle disease virus vaccine on bovine papillomatosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 98(1–2), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2003.10.003>
- Avki, S., Turutoglu, H., Simsek, A., Unsal, A. (2004). Clinical and immunological effects of Newcastle disease virus vaccine on bovine papillomatosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 98(1-2), 9–16.

- Aytuğ, N. (2012). *Köpek ve kedilerin iç hastalıkları klinik el kitabı* (Revize edilmiş 2nd ed., pp. 444–445, 425–426). Bursa: Medipres Matbaacılık.
- Barr, S. C. (2020). *Veteriner hekimlikte 5 dakikada konsültasyon: Kedi ve köpek* (6th ed., pp. 634–635). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Baumgartner, W., Boyce, R.W., Alldinger, S., Axthelm, M.K., Weisbrode, S.E., Krakowka, S. (1995). Metaphyseal bone lesions in young dogs with systemic canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 44, 201–209.
- Beineke, A., Baumgärtner, W., Wohlsein, P. (2015). Cross-species transmission of canine distemper virus—an update. *One Health*, 1, 49–59.
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127, 1–18.
- Berghoff, N., Steiner, J.M. (2011). Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 311–328.
- Bilal, T. (2013). *Kedi-köpek iç hastalıkları* (p. 456). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Biron, C.A., Nguyen, K.B., Pien, G.C., Cousens, L.P., Salazar-Mather, T.P. (1999). Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, 17, 189–220. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.189>
- Biron, C.A., Nguyen, K.B., Pien, G.C., Cousens, L.P., Salazar-Mather, T.P. (1999). Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, 17, 189–220.
- Bittegeko, S.B., 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.
- Blancou, J. (2004). Dog distemper: Imported into Europe from South America. *History of Veterinary Medicine*, 29, 35–41.

- Bohn, A.A. (2013). Diagnosis of disorders of iron metabolism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(6), 1319–1330.
- Boutoille, F.F., Hennet, P.R. (2011). Diagnostic imaging in veterinary dental practice: Enamel hypoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238, 1251–1253.
- Brown, R.A.L., Morrow, A., Heron, I., Chong, S.N. (1987). Immunocytological confirmation of a diagnosis of canine distemper using cells in urine. *Journal of Small Animal Practice*, 28, 845–851.
- Buragohain, M., Goswami, S., Kalita, D.J. (2017). Clinicopathological findings of canine distemper virus infection in dogs. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5, 1817–1819.
- Carter, C.M. (2018). Alterations in blood components. In *Comprehensive Toxicology* (pp. 249–293).
- Carvalho, O.V., Botelho, C.V., Ferreira, C.G., Scherer, P.O., Soares-Martins, J.A., Almeida, M.R., Silva Junior, A.S. (2012). Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Advances in Virology*, 2012, 163860.
- Cella, M., Engering, A., Pinet, V., Pieters, J., Lanzavecchia, A. (1997). Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature*, 388, 782–787.
- da Fontoura Budaszewski, R., Von Messling, V. (2016). Morbillivirus experimental animal models: Measles virus pathogenesis insights from canine distemper virus. *Viruses*, 8(10), 274.
- de Leeuw, O., Peeters, B. (1999). Complete nucleotide sequence of Newcastle disease virus: Evidence for the existence of a new genus within the subfamily Paramyxovirinae. *Journal of General Virology*, 80, 131–136. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-1-131>
- De Vries, R.D., Duprex, W.P., de Swart, R.L. (2015). Morbillivirus infections: An introduction. *Viruses*, 7, 699–706.

- Decaro, N., Camero, M., Greco, G., Zizzo, N., Tinelli, A., Campolo, M., Pratelli, A., Buonavoglia, C. (2004). Canine distemper and related diseases: Report of a severe outbreak in a kennel. *Microbiologica*, 27, 177-181.
- Deem, S.L., Spelman, L.H., Yates, R.A., Montali, R.J. (2000). Canine distemper in terrestrial carnivores: A review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31, 441-451.
- Degene, B., Zebene, M. (2019). Canine distemper: A review. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*, 6(7), 15.
- Dubois, B., Massacrier, C., Vanbervliet, B., Pinet, V., Brière, F., Banchereau, J., Caux, C. (1998). Critical role of IL-12 in dendritic cell-induced differentiation of naive B lymphocytes. *Journal of Immunology*, 161, 2223-2231.
- Ehrensperger, F., Pospischil, A. (1989). Spontaneous mixed infections with distemper virus and toxoplasma in dogs. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 96, 184-186.
- Ezeibe, M.C.O., Udegbumam, R.I. (2008). Haematology of dogs infected with canine distemper virus. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 7(2), 31-33.
- Feliu-Pascual, A.L. (2009). Canine distemper encephalitis: The many faces of a diagnostic challenge. In *The North American Veterinary Community Conference* (p. 813-814).
- Fournier, P., Zeng, J., Schirmacher, J. (2003). Two ways to induce immune responses in human PBMCs: Paracrine stimulation of IFN-alpha responses by viral protein or dsRNA. *International Journal of Cancer Research*, 23(3), 673-680.
- Galán, A., Gamito, A., Carletti, B.E., Guisado, A., de las Mulas, J.M., Pérez, J., Martín, E.M. (2014). Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 55(4), 373-378.
- Gencay, A., Oncel, T., Karaoğlu, T., Sancak, A.A., Demir, A.B., Ozkul, A. (2004). Antibody prevalence to canine distemper virus (CDV) in stray dogs in Turkey. *Revue Médicale Vétérinaire*, 155, 432-434.
- Gordon, M.T., Mee, A.P., Anderson, D.C., Sharpe, P.T. (1992). Canine distemper virus localized in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone*, 12(13), 195-201.

- Greene, C.E., Vandevelde, M. (2012). Canine distemper. In C. E. Greene (Ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (4th ed., pp. 25-42). Elsevier Saunders.
- Gülersoy, E., Kapar, M.M., Durgut, M.K., Naseri, A., Ok, M. (2022). Evaluation of clinical, hematochemical, and cerebrospinal fluid analysis findings in dogs naturally affected by the neurological form of canine distemper. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 144, 13-29.
- Güzel, M. (2015). *Kedi ve Köpek Hekimliği*. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Haas, C., Strauß, G., Moldenhauer, G., Iorio, R.M., Schirmacher, V. (1998). Bispecific antibodies increase T-cell stimulatory capacity in vitro of human autologous virus-modified tumor vaccine. *Clinical Cancer Research*, 4(3), 721-730.
- Headley, S.A., Graca, D.L. (2000). Canine distemper: Epidemiological findings of 250 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 37, 1-9.
- Headley, S.A., Sukura, A. (2009). Naturally occurring systemic canine distemper virus infection in a pup. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2(2), 95-101.
- Heller, M., Vasconcelos, D., Cummins, J., Oglesbee, M. (1998). Interferon- α inhibits the emergence of cellular stress response-dependent morbillivirus large plaque variants. *Antiviral Research*, 38, 195-207.
- Hoskins, J.D. (2010). Canine viral disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat* (pp. 961-962). Elsevier.
- Janke, M., Peeters, B., de Leeuw, O. (2007). Recombinant Newcastle disease virus (NDV) with inserted gene coding for GM-CSF as a new vector for cancer immunogene therapy. *Gene Therapy*, 14(23), 1639–1649.
- Jensen, W.A., Totten, J.S., Lappin, M.R., Schultz, R.D. (2015). Use of serologic tests to predict resistance to canine distemper virus-induced disease in vaccinated dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27, 576-580.
- Kapil, S., Yeary, T.J. (2011). Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 1069-1086.

- Kennedy, S. (1998). Morbillivirus infections in aquatic mammals. *Journal of Comparative Pathology*, 119, 201-225.
- Kim, D., Jeoung, S.Y., Ahn, S.J., Lee, J.H., Pak, S.I., Kwon, H.M. (2006). Comparison of tissue and fluid samples for the early detection of canine distemper virus in experimentally infected dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68, 877-879.
- Koutinas, A., Polizopoulou, Z., Baumgaertner, W., Lekkas, S., Kontos, V. (2002). Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *Journal of Comparative Pathology*, 126, 47-56.
- Kurtdede, A. (2015). *Kedi ve Köpek Hekimliği* (pp. 675-676). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Lan, N.T., Yamaguchi, R., Furuya, Y., Inomata, A., Ngamkala, S., Naganobu, K., Kai, K., Mochizuki, M., Kobayashi, Y., Uchida, K., Tateyama, S. (2005). Pathogenesis and phylogenetic analyses of canine distemper virus strain 007Lm, a new isolate in dogs. *Veterinary Microbiology*, 110, 197-207.
- Lan, N.T., Yamaguchi, R., Kai, K., Uchida, K., Kato, A., Tateyama, S. (2005). The growth profiles of three types of canine distemper virus on vero cells expressing canine signaling lymphocyte activation molecule. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67, 491-495.
- Lednický, J.A., Meehan, T.P., Kinsel, M.J., Dubach, J., Hungerford, L.L., Sarich, N.A., Witecki, K.E., Braid, M.D., Pedrak, C., Houde, C.M. (2004). Effective primary isolation of wild-type canine distemper virus in MDCK, MV1 Lu, and Vero cells without nucleotide sequence changes within the entire haemagglutinin protein gene and in subgenomic sections of the fusion and phospho protein genes. *Journal of Virological Methods*, 118, 147-157.
- Leisewitz, A.L., Carter, A., van Vuuren, M., van Blerk, L. (2001). Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *Journal of the South African Veterinary Association*, 72, 127-136.
- Lempp, C., Spitzbarth, I., Puff, C., Cana, A., Kegler, K., Techangamsuwan, S., Baumgartner, W., Seehusen, F. (2014). New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, 6, 2571–2601.

- Lincoln, S.D., Gorham, J.R., Ott, R.L., Hegreberg, G.A. (1971). Etiologic studies of old dog encephalitis. I. Demonstration of canine distemper viral antigen in the brain in two cases. *Veterinary Pathology*, 8, 1-8.
- Lutz, M.B., Rovere, P., Kleijmeer, M.J. (1997). Intracellular routes and selective retention of antigens in mildly acidic cathepsin D/lysosome-associated membrane protein-1/MHC class II-positive vesicles in immature dendritic cells. *Journal of Immunology*, 159, 3707–3716.
- MacLachlan, N.J., Dubovi, E.J. (2011). *Fenner's Veterinary Virology* (4th ed., pp. 299-320). Academic Press.
- Maes, R.K., Wise, A.G., Fitzgerald, S.D., Rarnudo, A., Kline, J., Vilnis, A., Benson, C. (2003). A canine distemper outbreak in Alaska: Diagnosis and strain characterization using sequence analysis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 15, 213-220.
- Martella, V., Elia, G., Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of Small Animal Practice*, 38, 792-793.
- Martinez-Gutierrez, M., Ruiz-Saenz, J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: A systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research*, 12, 72:1-15.
- Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studdert, M.J. (1999). *Veterinary Virology* (3rd ed., pp. 423-425). Academic Press, Elsevier.
- Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studdert, M.J. (1999). *Veterinary Virology* (3rd ed., pp. 411-425). Academic Press.
- Ok, M. (2005). *Veteriner Nöroloji* (pp. 76-82). Selçuk Üniversitesi Basımevi.
- Okada, H., Kobune, F., Sato, T.A., Kohama, T., Takeuchi, Y., Abe, T., Takayama, N., Tsuchiya, T., Tashiro, M. (2000). Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. *Archives of Virology*, 145(5), 905-920.
- Pardo, I.D. (2005). *Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected North American dogs* [Dissertation]. University of Missouri.

- Pecora, A.L., Rizvi, N., Cohen, G.I., Meropol, N.J., Sterman, D., Marshall, J.L., Goldberg, S., Gross, P., O'Neil, J.D., Groene, W.S., Roberts, M.S., Rabin, H., Bamat, M.K., Lorence, R.M. (2002). Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 20(9), 2251–2266. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.042>
- Pecora, A.L., Rizvi, N., Cohen, G.I. (2002). Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 20(9), 2251–2266.
- Peeples, M.E. (1988). Newcastle disease virus replication. In D. J. Alexander (Ed.), *Newcastle Disease* (pp. 45–78). Kluwer Academic Publishers.
- Potgieter, L.N., Ajidagba, P.A. (1989). Quantitation of canine distemper virus and antibodies by enzyme-linked immunosorbent assays using protein A and monoclonal antibody capture. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 1, 110-115.
- Pratakpiriya, W., Teh, A.P.P., Radtanakantikanon, A., Pirarat, N., Lan, N.T., Takeda, M., Techangamsuwan, S., Yamaguchi, R. (2017). Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs. *Scientific Reports*, 7, 349:1-9.
- Ribeiro, M.G., Salerno, T., Mattos-Guaraldi, A.L., Camello, T.C., Langoni, H., Siqueira, A.K., Paes, A.C., Fernandes, M.C., Lara, G.H. (2008). Nocardiosis: An overview and additional report of 28 cases in cattle and dogs. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50, 177-185.
- Rikula, U.K. (2008). *Canine distemper in Finland: Vaccination and epidemiology* [Dissertation]. University of Helsinki.
- Romer-Oberdorfer, A., Mundt, M., Mebatsion, T., Buchholz, U.J., Mettenleiter, T.C. (1999). Generation of recombinant lentogenic Newcastle disease virus from cDNA. *Journal of General Virology*, 80, 2987–2995. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-11-2987>
- Saaed, M.M., Al-Obaidi, Q.T. (2021). Clinical, hematological, and some biochemical changes in dogs infected with canine distemper. *R Journal of Agriculture and Veterinary Science*, 14(5), 26–33.

- Salem, N.Y. (2014). Canine viral diarrhea: Clinical, hematologic, and biochemical alterations with particular reference to in-clinic rapid diagnosis. *Global Veterinaria*, 13(3), 302–307.
- Saltik, H.S., Kale, M. (2020). Evaluation of infection with N protein-specific immunoglobulin M and G in naturally occurring distemper in dogs. *Veterinárni Medicina*, 65(4), 168–173.
- Samal, S.K. (2008). Paramyxoviruses of animals. *Encyclopedia of Virology*, 40–47.
- Sato, K., Hida, S., Takayanagi, H. (2001). Antiviral response by natural killer cells through TRAIL gene induction by IFN- α/β . *European Journal of Immunology*, 31(11), 31–38.
- Schaer, M., Gaschen, F. (2017). *Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği* (Çevirenler: Altuğ, N.). Güneş Tıp Kitabevi.
- Scheid, A., Chopin, P.W. (1974). Identification of biological activities of paramyxovirus glycoproteins. Activation of cell fusion, hemolysis, and infectivity by proteolytic cleavage of an inactive precursor protein of Sendai. *Virology*, 57(2), 475–490.
- Schirmacher, V., Ahlert, T., Probstle, T. (1998). Immunization with virus-modified tumor cells. *Seminars in Oncology*, 25(6), 677–696.
- Schirmacher, V., Haas, C., Bonifer, R., Ahlert, T., Gerhards, R., Ertel, C. (1999). Human tumor cell modification by virus infection: An efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle disease virus. *Gene Therapy*, 6(1), 63–73.
- Schirmacher, V., Griesbach, A., Ahlert, T. (2001). Antitumor effects of Newcastle disease virus in vivo: Local versus systemic effects. *International Journal of Oncology*, 18(5), 945–952.
- Shabbir, M.Z., Rabbani, M., Ahmad, A., Ahmed, A., Muhammad, K., Anwar, I. (2011). Comparative evaluation of clinical samples from naturally infected dogs for early detection of canine distemper virus. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 34, 547–552.

- Shell, L.G. (1990). Canine distemper. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12, 173–179.
- Shen, Z., Reznikoff, G., Dranoff, G., Rock, K.L. (1997). Cloned dendritic cells can present exogenous antigens on both MHC class I and class II molecules. *Journal of Immunology*, 158, 2723–2730.
- Sherding, R. (1994). *Saunders Manual of Small Animal Practice* (Canine Distemper). Philadelphia: WB Saunders Company, 107–109
- Silverstein, S.C., Marcus, P.I. (1964). Early stages of Newcastle disease virus-Hela cell interaction: An electron microscopic study. *Virology*, 23(3), 370–380.
- Smith, H.W., Buxton, A. (1950). Incidence of salmonellae in feces of dogs suffering from distemper. *Nature*, 166, 824.
- Snijders, A., Kalinski, P., Hilkens, C.M., Kapsenberg, M.L. (1998). High-level IL-12 production by human dendritic cells requires two signals. *International Immunology*, 10, 1593–1598.
- Soma, T., Ishii, H., Hara, M., Ohe, K., Hagimori, I., Ishikawa, Y., Taneno, A. (2003). Detection of canine distemper virus antigen in canine serum and its application to diagnosis. *Veterinary Record Open*, 153(16), 499–501.
- Stone-Hulslander, J., Morrison, T.G. (1997). Detection of an interaction between the HN and F proteins in Newcastle disease virus-infected cells. *Journal of Virology*, 71(9), 6287–6295. <https://doi.org/10.1128/JVI.71.9.6287-6295.1997>
- Sykes, J.E. (2014). *Canine Distemper Virus Infection* (1st ed., pp. 152–165). St. Louis: Saunders.
- Tariq, A., Shahzad, A., Tahira, S. (2013). Clinical aspects of canine distemper in a 1.5-year-old Labrador retriever. *Research Journal of Veterinary Practice*, 1(2), 20–22.
- Taylor, S. (2014). Encephalitis, myelitis, and meningitis. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (5th ed., pp. 1036–1047). Elsevier Health Sciences.

- Termeer, C.C., Schirmacher, V., Bröcker, E.B., Becker, J.C. (2000). Newcastle disease virus infection induces B7-1/B7-2-independent T-cell costimulatory activity in human melanoma cells. *Cancer Gene Therapy*, 7(2), 316–323. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700109>
- Tipold, A., Vandeveld, M., Jaggy, A. (1992). Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*, 33, 466–470.
- Tozato, C.C., Zadra, V.F., Basso, C.R., Araújo Junior, J.P. (2016). Canine distemper virus detection by different methods of one-step RT-qPCR. *Ciência Rural*, 46, 1601–1606.
- Tudury, E.A., Arias, M.V.B., Bracarense, A.P.F.L., Megid, J., Dias Júnior, R.F. (1997). Observações clínicas e laboratoriais em cães com cinomose nervosa. *Ciência Rural*, 27, 229–235.
- Umansky, V., Shatrov, V.A., Lehmann, V., Schirmacher, V. (1996). Induction of NO synthesis in macrophages by Newcastle disease virus is associated with activation of nuclear factor- κ B. *International Immunology*, 8(4), 491–498. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.4.491>
- Umansky, V., Shatrov, V.A., Lehmann, V., Schirmacher, V. (1996). Induction of NO synthesis in macrophages by Newcastle disease virus is associated with activation of nuclear factor- κ B. *International Immunology*, 8(4), 491–498.
- von Hoegen, P., Zawatzky, R., Schirmacher, V. (1990). Modification of tumor cells by a low dose of Newcastle disease virus. III. Potentiation of tumor-specific cytolytic T cell activity via induction of interferon- α/β . *Cellular Immunology*, 126(1), 80–90. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(90\)90302-8](https://doi.org/10.1016/0008-8749(90)90302-8)
- Washburn, B., Schirmacher, V. (2002). Human tumor cell infection by Newcastle Disease Virus leads to upregulation of HLA and cell adhesion molecules and to induction of interferons, chemokines and finally apoptosis. *International Journal of Oncology*, 21(1), 85–93.
- Washburn, B., Schirmacher, V. (2002). Human tumor cell infection by Newcastle disease virus leads to upregulation of HLA and cell adhesion molecules and to induction of

- interferons, chemokines, and finally apoptosis. *International Journal of Oncology*, 21(1), 85–93. <https://doi.org/10.3892/ijo.21.1.85>
- Washburn, B., Weigand, M.A., Grosse-Wilde, A. (2003). TNF-related apoptosis-inducing ligand mediates tumoricidal activity of human monocytes stimulated by Newcastle disease virus. *Journal of Immunology*, 170(4), 1814–1821. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.4.1814>
- Williams, E.S. (2001). Canine distemper. In E. S. Williams & I. K. Barker (Eds.), *Infectious Diseases of Wild Mammals*(pp. 50–59). Iowa State University Press.
- Woma, T.Y. (2008). *The isolation and genetic characterization of canine distemper viruses from domestic dogs (Canis familiaris) in South Africa* [Thesis]. Faculty of Veterinary Science: University of Pretoria.
- Wyllie, S.E., Kelman, M., Ward, M.P. (2016). Epidemiology and clinical presentation of canine distemper disease in dogs and ferrets in Australia, 2006-2014. *Australian Veterinary Journal*, 94, 215-222.
- Yama, T., Rajesh, J.B., Prasad, H., Rajkhowa, T.K., Sarma, K., Roychoudhury, P., Deka, D., Behera, S.K. (2020). Scholarly view of canine distemper cases in Mizoram. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 9(9), 3260-3266.
- Yao, V., Platell, C., Hall, J.C. (2002). Dendritic cells. *ANZ Journal of Surgery*, 72(7), 501–506. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02450.x>
- Yarım, G.F., Yağcı, B.B. (2006). Köpek gençlik hastalığının sinirsel formundaki köpeklerin plazmasında vitamin A ve beta-karotin düzeylerindeki değişiklikler. *Ankara University Veterinary Faculty Journal*, 53, 85-86.
- Yusoff, K., Tan, W.S. (2001). Newcastle disease virus: Macromolecules and opportunities. *Avian Pathology*, 30(5), 439-455. <https://doi.org/10.1080/03079450120078626>
- Zeng, J., Fournier, P., Schirmacher, V. (2002). Induction of interferon- α and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human blood mononuclear cells by

hemagglutinin-neuraminidase but not F protein of Newcastle disease virus. *Virology*, 297(1), 19-30.

Zorn, U., Dallmann, I., Grosse, J., Kirchner, H., Poliwoda, H., Atzpodien, J. (1994). Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus. *Cancer Biotherapy*, 9(3), 225–235. <https://doi.org/10.1089/cbr.1994.9.225>

