

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞININ D-DİMER
DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PROFİLLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**Hazırlayan
Ahmet Ali YAĞCI**

**Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ**

Yüksek Lisans Tezi

**Aralık 2017
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞININ D-DİMER
DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PROFİLLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Ahmet Ali YAĞCI**

**Danışman
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından TYL – 2016 – 6562
no’lu proje ile desteklenmiştir.**

**Aralık 2017
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Ahmet Ali YAĞCI

İmza

: 

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞININ D-DİMER DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PROFİLLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ ” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Tezi Hazırlayan****Ahmet Ali YAĞCI****Danışman****Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ****Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ**

Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ danışmanlığında, Ahmet Ali YAĞCI tarafından hazırlanan **‘Köpeklerde Distemper Hastalığının D-Dimer Düzeyleri ve Koagülasyon Profillerine Etkisi’** adlı çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

13 / 12 / 2017

JÜRİ

İMZA

Danışman : Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Erdoğan UZLU
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENELİ
ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması esnasında hoşgörüsünü üstümden esirgemeyen, çalışmalarına her türlü desteği sunan danışman hocam Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ'e, hayvanların tedarik edilmesi ve çalışma ortamının sağlanması konusunda her türlü desteği yapan İBB Veteriner Hizmetleri Müdürü Muhammet Nuri COŞUN'a, çalışmam esnasında benden yardımlarını esirgemeyen Veteriner Başhekim arkadaşlarım Nuri AÇIK, Reşit KALDIRIMOĞLU, Tuğçe DEMİRLEK, İbrahim GÜLBAYRAK ve Metin FİDAN'a, örneklerin hazırlanması ve toplanmasında her zaman yanımda olan İBB Hasdal Sahipsiz Hayvan Geçici Bakımevi Veteriner Hekimi Umut DEMİR'e ve hayvanlardan sevgisini hiç esirgemeyen diğer tüm mesai arkadaşlarıma, Araştırma Görevlisi Gencay EKİNCİ'ye, tezin maddi desteğini sağlayan ERÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, yüksek lisansımı bitirmem konusunda anlayışını ve desteğini hep hissettiğim canım eşim Mehtap YAĞCI'ya ve canım kızım Miray YAĞCI'ya yürekten teşekkürlerimi borç bilirim.

KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞININ D-DİMER DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PROFİLLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Ahmet Ali YAĞCI

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2017

Danışman: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Canine Distemper Virus (CDV) enfeksiyonlu ve sağlıklı köpeklerde D-dimer düzeylerinin duyarlılık, özgüllük ve eşik değerlerini belirlemektir. Çalışmaya 20 klinik olgu ve 11 sağlıklı köpek dahil edildi. D-dimer ölçümleri, immünokromatografik analiz sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Ayrıca fibrinojen, PT ve aPTT ölçümleri aynı plazma örneklerinden gerçekleştirildi. Klinik vakalar, hızlı CDV kitleri, klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal sonuçlara göre kategorize edildi. Klinik olgular, tedavi esnasında CDV nedeniyle ölen köpekler (n = 11) ve tedaviden sonra hayatta kalan köpekler (n = 9) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. D-dimer değerleri, kontrol grubu [0.1 ila 0.2 mg/l (Medyan değer 0.1 mg/l)] ile karşılaştırıldığında enfekte grupta [0.1 ila 7.9 mg/l (Medyan değer 1.6 mg/l)] istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p < 0.05). Bununla birlikte ölen ve hayatta kalan köpekler arasında D-dimer düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamadı. Hasta grubunda; ortalama fibrinojen düzeyi ve aPTT değeri, sağlıklı köpeklerden daha yüksek olarak bulundu. D-dimer aralıklarının CDV nedeniyle ölen köpeklerde [0.7 ila 7.9 mg/l (Medyan 2.1 mg/l)] ve hayatta kalan köpeklerde [0.1 ila 2.3 mg/l (Medyan 1.3 mg/l)] olduğu görüldü. D-dimer duyarlılığı ve özgüllüğü de 0.4 mg/l limit konsantrasyon düzeyinde belirlendi. D-dimer değerlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 95 ve % 100 olarak hesaplandı. Bu değerler Fibrinojen düzeylerinden elde edilen değerlerden (Duyarlılık: % 70 ve Özgüllük: % 90) sırasıyla daha yüksekti. Sonuç olarak, D-dimer'in CDV olgularında tanının değerlendirilmesinde duyarlı ve spesifik bir destekleyici biyogösterge olduğu düşünüldü. Distemper'li köpeklerde, kontrollü vaka incelemelerinde tedavi öncesinde ve sonrasında D-dimer analizleri gelecekteki araştırmalarda konunun daha iyi aydınlatılması için önerildi.

Anahtar Kelimeler: D-dimer, Distemper virus, Köpek

THE EFFECTS ON D-DIMER LEVEL AND COAGULATION PROFILE IN DOGS WITH DISTEMPER

Ahmet Ali YAĞCI

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

M. Sc. Thesis, December 2017

Supervisor: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

ABSTRACT

The aim of this study was to determine sensitivity, specificity and cutoff value of D-dimer levels in both healthy dogs and dogs with Canine Distemper Virus (CDV). Twenty clinical cases and eleven healthy dogs were included in this study. D-dimer was measured using an immunochromatographic analyse system. And also the measurement of fibrinogen, PT and aPTT were carried out in same plasma samples. Clinical conditions were categorised based on result of rapid CDV kits, clinical findings, hematologic and biochemical results. Clinical cases were divided to two subgroups as dogs died due to CDV (n = 11) and dogs survived (n = 9) after than treatment. D-dimer values increased significantly ($p < 0.05$) in infected group [0.1 to 7.9 mg/l (median 1.6 mg/l)] compared to control group [0.1 to 0.2 mg/l (median 0.1 mg/l)]. But a statistically difference was not determined in between dogs died and survived. Mean fibrinogen level and aPTT level in CDV group were higher than those of healthy dogs. The D-dimer ranges in dogs died due to CDV and dogs survived [0.7 to 7.9 mg/l (median 2.1 mg/l)] and [0.1 to 2.3 mg/l (median 1.3 mg/l)]. D-dimer sensitivity and specificity were also determined at 0.4 mg/L cut-off concentrations. Sensitivity and specificity of D-dimer values were determined to be 95% and 100%, respectively. These values were higher than those of Fibrinogen (Sensitivity: 70% and Specivitiy: 90%). respectively. In conclusion, D-dimer is thought to be sensitive and specific supporting indicator in the evaluation of diagnosis in CDV cases. In dogs with CDV, analysis of D-dimer values before and after treatment in controlled case studies were suggested in future studies to enlighten the issue.

Key words: D-dimer, Distemper virus, Dog

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hastalığın Tanımı	4
2.2. Hastalığın Tarihçesi	4
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Epizootiyoloji	6
2.5. Patogenez	8
2.6. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	10
2.7. Klinik Bulgular	11
2.7.1. Subklinik veya Hafif Hastalık Tablosu.....	12
2.7.2. Şiddetli Multisistemik Belirtiler	12
2.7.3. Nörolojik Belirtiler	12
2.8. Transplasental Bulaşma	13
2.9. Neonatal Enfeksiyonlar	13
2.9.1. Mina Hipoplazisi	13
2.9.2. Kardiyomyopati.....	13

2.9.3. Göz Komplikasyonları.....	14
2.10. Teşhis	14
2.10.1. Klinik Laboratuar Bulguları.....	14
2.10.2. Hematoloji ve Biyokimya Bulguları.....	15
2.10.3. Radyografi.....	15
2.10.4. Serebrospinal Sıvı analizleri	16
2.10.5. Immunfloresans Teknikler	16
2.10.6. İmmünolojik Testler	16
2.10.7. Virüs İzolasyonu.....	17
2.11. Patolojik Bulgular	17
2.11.1. Nekropsi Bulguları	17
2.11.2. Mikroskopik Lezyonlar.....	18
2.12. Tedavi.....	18
2.13. Korunma	20
2.13.1. Pasif Bağışıklık ve Doğal Bağışıklık	20
2.13.2. Aktif Bağışıklık ve Doğal Bağışıklık.....	21
2.13.3. Antikor Titreleleri ve Aşı Koruması	21
2.13.4. Aşı Geliştirilmesi.....	21
2.13.5. Aşıların Stabilitesi.....	22
2.13.6. Aşı Sonrası Oluşan Komplikasyonlar.....	23
2.13.7. Aşılama İle Müdahale	23
2.13.8. Kızamık Virusu Aşısı	24
2.13.9. Tavsiye Edilen Aşılama Protokolü	25
2.14. Çevre Kontrolü	26
2.15. Halk Sağlığı.....	26

2.16. Koagülasyon Profili Testleri	27
2.16.1. Anemi ve Pıhtılaşma Zamanında Uzamanın Gerekçesi	27
2.16.2. Laboratuvar Testleri	28
2.16.3. D-dimer Nedir?.....	29
2.17.4. Artmış D-dimer Düzeyleri	32
2.17.5. D-dimer Teşhis Cihazları ve Kullanım Amacı.....	33
2.18. Türlerle Bağlı D-dimer Düzeylerinin Değerlendirilmesi	33
2.18.1. Köpek.....	33
2.18.2. Kedi.....	34
2.18.3. At	34
2.18.4. İnek	34
2.19. D-dimer Konsantrasyonunun Belirleyicileri	34
2.20. Köpeklerde D- dimer Konsantrasyonlarının Önemi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hayvan Materyali	38
3.2. Hematolojik Analizler.....	40
3.3. Biyokimyasal Analizler	40
3.4. Pıhtılaşma Faktörleri Analizleri	40
3.5. D-dimer Analizleri.....	41
3.6. İstatistik Analizler.....	42
4. SONUÇLAR.....	43
4.1. Klinik Muayene Bulguları.....	43
4.2. Hematolojik Analiz Bulguları	46
4.3. Biyokimyasal Analiz Bulguları	50

4.4. Pıhtılaşma Parametreleri Analiz Bulguları.....	53
4.4.1. Pıhtılaşma Parametrelerinin ROC Analizi Bulguları.....	56
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	59
6. KAYNAKLAR.....	70

ÖZGEÇMİŞ

EKLER

1. HASTA TAKİP FORMU
2. ETİK KURUL RAPORU
3. ALINTI – BENZERLİK RAPORU

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarında nonparametrik dağılım gösteren hematolojik analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikler	47
Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarında parametrik dağılım gösteren hematolojik analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri	48
Tablo 4.3. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol grubunun nonparametrik hematolojik analiz bulgularının tanımlayıcı istatistikleri	49
Tablo 4.4. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol grubunun parametrik hematolojik analiz bulgularının tanımlayıcı istatistikleri	50
Tablo 4.5. Kontrol ve hasta gruplarında nonparametrik biyokimyasal analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri	51
Tablo 4.6. Kontrol ve hasta gruplarında parametrik biyokimyasal analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri	51
Tablo 4.7. Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik biyokimyasal analiz bulguları	52
Tablo 4.8. Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun parametrik biyokimyasal analiz bulguları	52
Tablo 4.9. Distemperli ve sağlıklı köpeklerden elde edilen nonparametrik pıhtılaşma parametre analizi bulguları	53
Tablo 4.10. Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik pıhtılaşma faktörleri analiz bulguları	53
Şekil 2.1. D-dimer üretim süreci	30
Şekil 2.2. D-Dimer ve diğer FDP'lerin üretimi	31
Şekil 2.3. Bir lateks aglutinasyon D-dimer tahlili örneği	32
Şekil 3.1. D-dimer analizlerinin gerçekleştirildiği cihaz	41
Şekil 4.1. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen D-dimer düzeylerinin grafik ile gösterimi	54
Şekil 4.2. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen aPTT düzeylerinin grafik ile gösterimi	54

Şekil 4.3. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen PT düzeylerinin grafik ile gösterimi	55
Şekil 4.4. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen RBC düzeylerinin grafik ile gösterimi	55
Şekil 4.5. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen hgb düzeylerinin grafik ile gösterimi	56
Şekil 4.6. D-dimer ve Fibrinojen düzeylerinin ROC analizi bulguları	56
Şekil 4.7. D-dimer ve fibrinojen için ROC grafiği	57
Şekil 4.8. D-dimer için eşik değer parametreleri	57
Şekil 4.9. Fibrinojen için eşik değer parametreleri	58
Resim 4.1. Heriki gözde çapaklanma, burun ucunda kabuklanma	44
Resim 4.2. Burun ucunda kabuklanma ve purulent burun akıntısı	44
Resim 4.3. Şiddetli gastroenteritise bağlı kanlı ishal	45
Resim 4.4. Bir köpekte belirgin keratitisi	45
Resim 4.5. Bir köpekte ayak tabanlarında hiperkeratozis	46

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
ANOVA	: Varyans analizi
aPTT	: Aktive edilmiş protrombin Zamanı
AST	: Aspartat amino transferaz
AT	: Antitrombin
BUN	: Kan üre nitrojen
Ca	: Kalsiyum
CDV	: Canine distemper virüs
CSF	: Serebrospinal Sıvı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DL	: Distemper lökoensefalitisinin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVT	: Derin ven trombozu
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzim işaretli immun assay
FDP	: Fibrin yıkımlanma ürünleri
FIB	: Fibrinojen
GGT	: Gama glutamil transferaz
HCT	: Hematokrit değer
HGB	: Hemogloblin konsantrasyonu
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
ISTH	: Uluslararası tromboz ve hemostaz derneği
IV	: İntra venöz

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCH	: Ortalama hemoglobin hacmi
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPV	: Ortalama kısmi hacim
MS	: Multiple skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NPV	: Negatiflik tahmin değeri
NTR	: Neurotrophin
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCV	: Parsiyel korpusküler volüm
PDW	: Kısmi dağılım genişliği
PE	: Pulmoner embolizm
PLT	: Platelet sayısı
PT	: Protrombin zamanı
RBC	: Kırmızı kan hücresi
RDW	: Eritrosit dağılım değişikliği
RNA	: Ribonükleik asit
SSPE	: Subacute sclerosing panencephalitis
SSS	: Serebrospinal sıvı
TAF	: Trombosit aktive edici faktör
TF	: Doku faktörü
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
VTE	: Venöz tromboemboli
WBC	: Lökosit sayısı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Distemper köpeklerin ve diğer karnivorların viral bir hastalığı olup, klinik belirtiler içerisinde özellikle difazik ateş ve lökopeni ile seyreder (1). Köpek distemper virusu bir morbillivirustur. Virus içeren vücut sıvılarının damlacık şeklinde inhalasyonu gerçekleşirse bulaşma ve hastalık oluşur (2). Hastalık dünyanın pek çok bölgesinde teşhis edilmektedir (3). Genellikle 3-6 aylık yaşlardaki köpekler daha duyarlıdır. Çünkü maternal antikorların etkisi söz konusudur. Enfeksiyon vücutta başlıca doku makrofajları yoluyla yayılır daha sonra dolaşıma katılır. Klinik hastalığın ortaya çıkışı özellikle hayvanların immun durumuna bağlıdır. Kanin distemper virüsü pantropik ve immunsupresif bir virüstür (4). Hastalığın bu iki özelliği çeşitli klinik belirtilere yol açar. Anamnez ve klinik muayene bulguları ile hastalık teşhis edilebilir. Özellikle köpeklerin leptospirosis, enfeksiyöz kanin hepatitis, parvovirus enteritis, kurşun zehirlenmesi ve kuduz gibi hastalıklar ile karıştırılabilir (5). Bu nedenle patogeneizde rol alan diğer belirteçlerin geliştirilmesi veya belirlenmesi gerekli olmaktadır. Bu belirteçler kanin distemperde gözlenen klinik belirtilerle birlikte doğru klinik teşhise yardımcı olmak için kullanılabilir.

Hastalığın semptomları sinirsel ve sinirsel olmayan olarak ayrılabilir. Hayvanlarda anoreksi, nazal akıntı, oküler akıntı, ateş, öksürük, kusma, ishal ve özellikle ayak tabanlarının derisinde sertleşme belirlenir. Akut hastalıklarda korioretinitis görülebilir (6). Kronik hastalıklarda ise retinal hiperreflektivite belirlenir. Sinirsel belirtiler oldukça değişkendir. Hastalığın şiddetine ve kronik olmasına bağlıdır. Bazı köpeklerde ise sinirsel semptomlar oluşturmaz. Akut hastalıklarda ağız hareketleri (bilinçsiz) veya diğer nöbetler, dönme, kas hareketleri ve körlük görülebilir. Subakut hastalıkta kas

titremeleri ve diğer sinirsel belirtiler sinirsel olmayan belirtilerden haftalar veya aylar sonra oluşabilir (7,8). Kronik Hastalıkta multifokal ensefalitis genç köpeklerin kronik döneminde oluşur. İlerleyen biçimde arka bacaklarda ataksi ve zayıflık, kafa tremorları, kranial sinir bozuklukları da gözlenebilir. Yaşlı köpeklerde ise ensefalitis gelişir. Depresyon, davranış değişiklikleri, dönme ve görüş kaybı oluşur (9).

Laboratuvar bulgularından kan sayımında lenfopeni gelişir. Serebrospinal sıvı analizlerinde protein ve hücre artışı vardır. Antikorlar belirlenir. Konjiktival veya solunum epiteli smearları ile florasan antikor testi kullanılarak teşhis edilir. Fakat bu testler negatifte olabilir (10).

Spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici semptomatik tedavi ve bakım ile sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolü yapılır. Hafif vakalarda prognoz zayıftır. Sinirsel belirtiler oluşur. Antikonvülzan ve glikokortikoid tedavisi ile neurolojik belirtiler kontrol edilebilir veya belirtilerin oluşması ve ilerlemesi yavaşlatılabilir.

Yavrular 6-8 haftalık olunca 4 hafta arayla 2 veya 3 kez aşılanırlar. Virus insanların kızamık virusu ile antijenik olarak identik olduğu için 6 haftalıktan genç yavruarda insan kızamık aşılırları ile aşılanabilir (9).

Hematoloji gibi kan pıhtılaşma profilinin değerlendirilmesi birçok hastalıkta gerekli görülmektedir. Özellikle sepsis ve pıhtılaşma bozukluklarına bağlı yaygın damar içi koagülopatilerin değerlendirilmesinde kullanılırlar. Hem ön tanının hem de kesin tanının konulmasında zaman zaman kullanılan teşhis metodlarından birisi de pıhtılaşma profilleridir (11).

Köpek Gençlik Hastalığı'nda kanda ki D-dimer düzeyleri ve diğer koagülasyon parametrelerinde ki değişikliklerin hastalığın prognozu ve patogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle akut distemper enfeksiyonu geçirmekte olan hasta köpeklerin plazma örneklerinde damar içi pıhtılaşmanın son ürünü ve son günlerde Veteriner Hekimlikte güncel bir parametre olan D-dimer düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede Distemperli köpeklerde hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olup olmadığı ortaya konulabilecektir.

Köpeklere özgü Distemper virusunun neden olduğu Gençlik Hastalığının seyri ve sonuçlanması esnasında pıhtılaşma faktörlerinin analizi ve koagülasyon profilinin değerlendirilmesi bu projenin konusunu oluşturmaktadır. Proje, Distemper'in genel

klirik belirtilerini gösteren ve Distemper olduğu testlerle kesinleştirilen 1 yaş altı köpeklerde ve yine aynı yaş gruplarındaki tamamen sağlıklı köpekler üzerinde pıhtılaşma profili analizlerini içermektedir. Depresyon, davranış değişiklikleri, dönme ve görüş kaybı gibi klinik belirtileri gösteren, laboratuvar bulgularında kan sayımında lenfopeni oluşan ve konjunktival veya solunum epiteli smearları ile ticari Distemper kiti yardımıyla pozitif belirlenen 1 yaş altı çeşitli ırklardaki köpekler teşhis konularak bu çalışmaya dahil edileceklerdir. Bu proje ile hedeflenen distemperli köpeklerde sağlıklılara göre D-dimer düzeylerinin artışlar gösterip göstermediğinin belirlenmesidir. Bu bağlamda D-dimer'ın eşik değerinin belirlenmesi ile bu parametrenin duyarlı ve zgn bir biyobelirteç olarak kullanılabilişliğinin incelenmesi tezin kapsamındadır.

Fizyolojik koşullarda organizmada koagülan ve antikoagülan sistem denge halindedir (12-14). Bu denge herhangi bir nedenle bozulursa fibrinolitik sistem aktive olur. Koagülasyon sonucu meydana gelen fibrin plazminojen gibi bazı enzimler tarafından parçalanır ve fibrin yıkım ürünlerine dnştirlr (12,13,15). D-dimer bu fibrin ağının son yıkım ürünlerindendir ve faktör 13 tarafından stabilize edilir (12,15-17). D-dimer stabilizasyon süresince meydana gelen bazı çapraz bağlı parçalar içerir. Bu parçalar plazmin enziminin aktive olması sonucunda pıhtıdan salınırlar ve kan akımına katılırlar (12,15,16). Normal yara iyileşmesi süresince ve kanın pıhtı oluşumu sırasında D-dimer üretilmektedir. Fakat pıhtılaşma patolojik olarak oluştuğunda ya da altta yatan bazı hastalıkların bir sonucu olarak meydana geldiğinde D-dimer üretimi önemli oranda artar. Sonuçta trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir (13,15,16). D-dimer'ın plazmada ilerleyen yaşta, yeni doğan döneminde, gebelikte, enfeksiyon, tümör, yakın zamanda geçirilen cerrahi ameliyatlar, travma, yanık, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), venöz tromboemboli (VTE), iskemik kardiyopati, inme, periferik arteriopati, anevrizma, konjestif kalp yetmezliği, hemoliz kanama, akut solunum yolu sendromu, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile inflamatuvar barsak hastalıklarında arttığı bilinmektedir. Özellikle DIC, VTE tanısı ve takibinde D-dimer sıklıkla kullanılan bir parametredir (12). Ayrıca Theileriosis bağlı gelişebilecek DIC'ın tespit edilmesinde D-dimer'ın plazma düzeylerinin bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirten bir çalışma da bulunmaktadır (18).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hastalığın Tanımı

Canine Distemper Virüs (CDV) tarafından oluşturulan tüm dünyadaki köpeklerin oldukça bulaşıcı enfeksiyöz bir hastalığıdır. Ölümcül olabilmektedir. Bir veya daha fazla sistemi etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Solunum sistemi enfeksiyonları şiddetli pnömoniye neden olur. Sindirim sistemi hastalığı kusma ve ishale neden olurken sinirsel hastalık tablosu nöbet ve tiklere yol açar. Ayrıca immunsupresyon nedeniyle normal ve zararsız bakteri ve virüslerin enfeksiyonuna neden olur. En önemli bulaşma kaynağı duyarlı ve aşısız köpekler ile enfekte köpekler arasındaki direk temas sonucu olur. Genellikle aşılamanın yapılmadığı bölgelerde önemli kayıplara yol açmaktadır. Aşılanmamış köpekler ve 4 aydan daha küçük yavrular daha fazla risk altındadır (19-22).

2.2. Hastalığın Tarihçesi

Köpeklerin Distemper hastalığının geçmiş zamanlara dayanan ve köpeklerdeki diğer hastalıklardan daha fazla klinik öneme sahip olduğu bilinmektedir. 200 yıl öncesinden itibaren Asya'dan batı Avrupa'ya kadar olan geniş alanda tanımlanmıştır. Hastalığın tam bir tarihsel geçmişi bazı derlemelerde yer almaktadır (23-25).

Köpeklerde klinik Distemper bilimsel anlamda ilk kez 1809'da insanlarda çiçek hastalığına karşı aşılamaların öncülüğünü yapan Edward Jenner tarafından ortaya konulmuştur. Bununla birlikte 1905 yılında Carre tarafından filtre edilebilen özelliği belirlenene kadar etiyolojik ajanın izole edilemediği görülmektedir. Hastalığın bir virüs tarafından oluşturulduğu üzerine yapılan tartışmalar bulunmasına rağmen, pek çok kişi

tarafından primer ajanın *Bordetella bronchioseptica* olduğuna inanılıyordu. Bu ihtilaf Dunkin ve Laidlaw (26,27) tarafından yürütülen klasik araştırmalar ile etkenin bir virüs olduğuna karar verilene kadar yaklaşık 20 yıl boyunca devam etti. Virüs 1949 yılında embriyolu tavuk yumurtalarında başarıyla çoğaltıldıktan sonra hastalığın teşhis ve korunmasına yönelik ileri adımlar atılmaya başlandı (28).

2.3. Etiyoloji

Virüs tek sarmallı segmentsiz negative-sense bir RNA virüsüdür (29). Canine Distemper Virus paramiksoviridae ailesinden Morbillivirus cinsinin bir üyesidir. Virüs içeren vücut sıvılarının damlacık şeklinde inhalasyonu olursa bulaşma ve hastalık meydana gelir (30). Hastalık dünyanın pek çok bölgesinde teşhis edilmektedir (31). Genellikle 3-6 aylık yaşlardaki köpekler daha duyarlıdır çünkü maternal antikolların etkisi söz konusudur. Enfeksiyon vücutta başlıca doku makrofajları yoluyla yayılır, daha sonra dolaşıma katılır. Klinik hastalığın ortaya çıkışı özellikle hayvanların immun durumuna bağlıdır. Virüs pantropik ve immunsupresif bir özelliğe de sahiptir (32).

Etken insanların kızamık hastalığı ve sığır vebası virüsü ile antijenik yakınlığa sahiptir. Virus göreceli olarak büyük (150-250 nm) helikal simetride tek zincirli Ribonükleik Asit (RNA) yapısındadır. Hücre membranından derive olan lipoprotein bir zarf ile çevrelenmiştir. Virüsü inaktive etmek göreceli olarak kolay kabul edilmektedir. İnaktivasyon lipid yapıdaki dış membranın veya zarfın çıkarılması ile başarılabilir. Deterjan aktiviteli dezenfektanlar ile virüs etkili oranda inaktive edilebilir. Bir RNA virüsü olan CDV belirgin bir mutasyon oranına sahiptir ki bu oran Deoksiribonükleik Asit (DNA) virüslerinin mutasyon oranından da daha fazladır (33,34).

Replikasyon prosesi sırasında üretilen viral proteinlerin periyodik üretimi ile tutturulur. Konakçı hücre stoplazması içindeki nükleoproteinlerin formasyonu ile CDV'un multiplikasyonu başlar. Nükleoproteinler hücre membranı boyunca sıralandıkları yerde hücre yüzeyine taşınırlar. Hücre yüzeyi adeta bir tomurcuklanma formundaki glikoprotein çıkıntıları ile tutturulmaya (çivilenmeye) başlar. Bu tomurcuklar genişler ve daha sonra hücreden ayrılır böylece virus hücre yüzeyinden uzaklaştırılmış olur (34). Hücre membranlarındaki birleşme kabiliyetindeki proteinleri kodlayan CDV gibi viruslar immun ilişkili sitolizis tarafından hasara duyarlı hücreleri enfekte ederler (35). CDV aynı zamanda direk intersellüler yayılma nedeniyle hücresel birleşmeyi de indükleyebilir. Protein veya antioksidantlar virusun inaktivasyondan korunmasına

yardım etse de CDV ultraviyole ışınlar duyarlıdır. Ayrıca yoğun biçimde ısıya ve kurumaya karşı duyarlıdır. Otuz dakika süresince 50-60 °C dereceden daha yüksek ısılarda tahrip olmaktadır. Buna rağmen 37 °C de en az 1 saat hayatta kalabilmekte ve oda ısısında (20 °C) doku süspansiyonlarında 3 saat süresince ve eksudatlarda 20 dakika canlılığını koruyabilmektedir (23,24). Virusun hayatta kalma süresi soğuk mevsimlerde daha uzundur. Donma noktasına yakın ısılarda (0-4 °C) haftalarca çevrede hayatta kalabilir. Donma noktası altında virüsün stabil olduğu ve -65 °C de en az 7 yıl kadar hayatta kalabildiği gösterilmiştir.

Liyofilizasyon, ticari aşılar ve laboratuvar çalışmalarında kullanım için virusun korunmasında mükemmel bir yöntemdir. Virüs pH 7 de stabil olmasına rağmen pH 4.5 ile 9 arasında da canlılığını sürdürebilir. Etken zarflı bir virüs olarak eter ve kloroforma duyarlıdır. Dilüe formalin solusyonunda (< % 0.5) hayatta kalmaz ve bu süre formalin konsantrasyonuna bağlı olarak +4 °C de 20 dakikadan 4 saate kadar değişir. Phenol (% 0.75) ve Quarterner Amonyum dezenfektanları (% 0.3) +4 °C de 10 dakika sonra virüsü inaktive eder. Barınak ve hayvan hastanelerinde virusun ortadan kaldırılmasında rutin dezenfeksiyon prosedürlerinin kullanımı genellikle etkilidir (32).

Hastalık görülen veya CDV'un doğal konakçıları arasında çeşitli karasal karnivorlar yer alırlar. Deneysel olarak bazı türler de enfekte edilebilir. Hastalığa ait merkezi sinir sistemi belirtileri intraserebral inokulasyonla fare ve hamsterlerde oluşturulabilmiştir. Ratlar ve tavşanlar parenteral inokulasyona dirençlidir. Virulent CDV'un parenteral inokulasyonları ile kedi, maymun ve insanlarda modifiye canlı virus aşıları enjekte edilen köpeklerdekine benzer hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturulmuştur. Virüs ile enfekte domuzlarda bronkopömoni gelişmiştir (36). Son olarak ekzotik kedigillerde de CDV'lu enfeksiyonlar oluşabildiği bilinmektedir.

2.4. Epizootiyoloji

Virüs tüm Dünyada dağılım göstermekte ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bununla birlikte aşılanmış evcil hayvan popülasyonlarında nadiren görülmektedir. Düşük aşılama oranlarına sahip bölgelerde hastalık daha yaygın oranlarda bulunabilmektedir. Virüsün H-genom içerisindeki en yüksek variabilitiyi ortaya koyar. H-gen alignment 1 temel alınarak 11 farklı soy klasifiye edilmiştir. Bunlar; Asya-1, Asya-2, Asya-3, Asya-4, Avrupa, Avrupa Vahşi yaşam, Aşı (Amerika-1), Amerika-2, Güney Amerika, Güney Afrika ve Arktik-benzeri soylardır (32).

Evcil köpeklerin rezervuar olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda virüs rakun, kokarca, tilki ve gelincik gibi çeşitli vahşi hayvan türlerini de enfekte edebilir. Ayrıca aslan gibi büyük kedigillerde de hastalığa neden olabilir. Antijenik değişim ve tür farklılığı vahşi türlerde, evcil hayvanlarda, hayvanat bahçesi ve parklarda bulunan egzotik hayvanlardaki ortaya çıkan salgınlarla ilişkilidir. Yeni virüs alt tiplerinin hastalığa yol açması mümkündür (33).

Distemper en fazla solunum sistemi eksudatlarında yoğun olarak bulunur. Yaygın biçimde aerosol yolla ile yayılım gösterir. Buna rağmen idrar gibi diğer vücut sekresyonları ve dokularından da izole edilebilir (37). Enfeksiyonu takiben her ne kadar daha kısa periyodlar yaygınsa da 60 ila 90 gün kadar virüs saçılım gösterebilir.

Subklinik veya hastalanmış enfekte hayvanlar arasında temas popülasyondaki virüsün varlığını devam ettirmesine neden olur ve yavrulara sürekli bu virüsün bulaştırılması ile enfeksiyonlara duyarlı popülasyonlar oluşur. İmmünite uzun süreli olmakla birlikte kuvvetli ve hayat boyu değildir. Aşılama yapılmayan köpeklerde koruyuculuklarını kaybedebilirler. Stres, immunsupresyon veya hasta bireylerle teması takiben enfekte olurlar. Enfeksiyon oranları hastalık oranlarından daha yüksektir. Bu durum çeşitli nedenlerle doğal ve aşıyla indüklenen immüniteyi gösterir. Duyarlı köpeklerin % 25-75'i subklinik olarak enfekte olurlar fakat herhangi bir hastalık belirtisi göstermeksizin vücuttan temizlerler. Kendiliğinden oluşan Distemper enfeksiyonları görülen köpeklerde süten kesimi takiben yavru köpeklerde maternal antikorların kaybı ile enfeksiyon oluşma yaşı daha yüksektir. Tam tersine duyarlı ve izole popülasyonlarda tüm yaşları etkileyen hastalık şiddetli ve yaygındır. Irklar arasında artmış bir duyarlılık olmakla birlikte bu ispatlanmamıştır. Brahiosefalik köpeklerin oligosefalik ırklarla karşılaştırıldığında daha düşük insidansa, mortalite ve sekel kalma oranlarına sahip olduğu belirtilmektedir. En yaygın ve şiddetli oranda etkilenen ırkların; Greyhound, Siberian husky, Weimaranerler, Samoyeler ve Alaskan malamutlar olduğu bildirilmektedir.

Viral virülens klinik hastalığın tipini, şiddetini ve yaygınlığını etkileyen diğer bir parametredir. Snyder Hil veya R252 gibi izolatlar yüksek oranda virulent ve nörotropiktir. Diğerlerinin Merkezi Sinir Sistemi (MSS) lezyonlarına neden olma kabiliyeti değişkendir. Değişik virülenslerle köpekler karşılaştıklarında aşının etkinliğini ispat etmek önemli bir gerekliliktir (32).

2.5 Patogenez

Canine Distemper Virüs'ü hakkındaki elde edilen ilk dönem bilgilerin bir çoğu köpekler üzerindeki yapılan denemeler temel alınarak elde edilmiştir. Son zamanlarda ise Ferretler (Gelincik), CDV'nün konakçıda izlediği yol ve konakçı hücreleri ile virüs arasındaki etkileşim üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda iyi bir model olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Distemper köpekleri başlıca damlacıkların oronazal yolla inhalasyonu ile enfekte eder. Bununla birlikte idrar ve dışkı veya enfekte etin yenilmesi ile de diğer bulaşma yolları söz konusudur. Fakat bu durum özellikle vahşi karnivorlar için geçerlidir (38-41). Enfeksiyon başlıca lenfatik dokuları etkilemektedir. Etkilenen sistemlerin ise solunum, gastrointestinal kanal ve ürogenital epitelyum olduğu ayrıca merkezi sinir sistemi ve optik sinirlerinde etkilenebileceği bilinmektedir. En çok virüsün yayıldığı hücreler solunum sistemi ve sinir sistemi hücreleridir.

Hastalığın patogenezi yoğun olarak çalışılmıştır. Fakat virüsün ensefalitis oluşturmaya gibi çeşitli özellikleri mevcut tartışmalı konuların merkezinde yer almaktadır. Doğal maruz kalmayı takiben virüs aerosol damlalar vasıtasıyla yayılır ve üst solunum kanalının epiteline temas eder. Aynı zamanda direkt temas yoluyla da bulaşma söz konusu olabilmektedir. Virüs başlıca üst solunum yollarının epitelyum ve lenfoid dokularında çoğalmaya başlar. Bağışıklık durumuna bağlı olarak virüs enfekte bir konakçıda mononükleer lökositlerde replike olarak kan dolaşımında yayılma gösterebilir. Vireminin derecesi ve diğer dokulara viral dağılım viremik periyod esnasında konakçıdaki spesifik humoral immünitenin düzeyiyle düzenlenebilmektedir (39-41). Yirmidört saat içerisinde doku makrofajlarında çoğalır. Bu hücreler içerisinde lokal lenfatik damar yollarıyla tonsillere ve bronşial lenf yumrularına yayılır (7). İnokulasyon sonrası 2 ile 4 gün itibarıyla tonsillalarda, retrofarengeal ve bronşial lenf yumrularında virüs sayısı artar (32). Sonrasında primer viremi uzak lenfoid ve dalak, timus, lenf yumruları, kemik iliği gibi hemopoetik dokulara yayılmaya neden olur. Bu tablo sekonder bakteriyel enfeksiyonların oluşmasına yol açan lenfopeni ve immunsupresyona neden olur (31). Hatta mukoza bağlantılı lenfatik dokular gastrointestinal kanalın lamina propriyasındaki makrofajlar enfekte olabilir (42). Sonraki gelişim virüs türünün virülensi, immun durum ve yaşa bağlı değişim gösterir. Zayıflık veya yetersiz immun cevap sekonder viremiye yol açar. Bununla birlikte

konakçının antiviral immun cevabı virüsü elimine ederek enfekte bireylerde düzelmeyi sağlamaktadır (43-45). Sekonder viremi sinir sistemi dokularına olduğu kadar epitelial ve mezenşimal dokulara da yayılım gösterir (44). Bu adımda CDV başlıca bronşial ve gastrointestinal mukoza gibi epitelial bölgeleri hedefler ve ilave olarak keratinositler fibroblastlar, trombositler, farklı lenfoid hücre alt tipleri ve çeşitli paranşimal dokuların endotelial hücrelerinde bulunabilir (31,46). MSS bulguları diğer organ etkileşimlerinden sonra veya paralelinde sıklıkla ortaya çıkan bir komplikasyon olarak gözlenir (45). Canine Distemper Virüsü ile enfekte mononükleer hücrelerin daha az sayıları kemik iliği, timus ve dalak gibi lenfoid organlarda da bulunmaktadır. Dört-altı gün sonra virüs dalaktaki lenfoid foliküller içerisinde, midenin lamina propriasında, ince barsaklar, mezenterik lenf nodülleri ve karaciğer Kupffer hücrelerinde çoğalmaya başlar. Lenfoid organlardaki yaygın virüs proliferasyonu vücut ısısında artış ve lökopeniye yol açar. Lökopeni virüsler tarafından hem T hem de B hücrelerini içeren lenfoid hücrelere verilen hasar sonucu oluşan lenfopeniye bağlı oluşur (47). Virüsün daha sonraki yayılması 8-9. günlerde muhtemelen hematojen yolla epitelyum ve MSS dokularına olur. Bu yayılma köpeğin humoral ve hücre ilişkili immun durumuna bağlıdır. Ondört gün itibariyle yeterli distemper virüs antikor titresine sahip hayvanlar ve hücre ilişkili sitotoksiste pek çok dokudan virüsü temizler ve klinik olmayan hafif belirtiler gösterir (7,48). İn vitro olarak spesifik CDV antikorlarının virüsün intrasellüler yayılmasının inhibe edilmesi kadar ekstrasellüler nötralizasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (49). Hücre ilişkili immün yanıt veya ertelenmiş antikor titreleri nedeniyle 9-14 gün civarında epitel dokulara virüs yayılımı görülür. Artmış antikor titresinin düşmeye başlamasıyla birlikte klinik belirtiler oluşmaya başlar. Antikor titresi arttığı taktirde virüs birçok dokudan temizlenir fakat ileri periyodlar için sinir sisteminde ve ayak tabanları gibi deri bölgelerinde virüs kalabilir. Bu dokularda virüslerin kalması ve yayılması sonucunda gecikmiş MSS belirtileri ve dijital hiperkeratozis (hard pads disease) bazı köpeklerde oluşabilir. Zayıf immun yanıtı köpeklerde 9-14 gün itibariyle deri, ekzokrin ve endokrin bezler, gastrointestinal, solunum ve genitoüriner kanal epiteli gibi pek çok dokuya virüs yayılma gösterir. Bu köpeklerde hastalığın klinik belirtileri oldukça dramatik ve şiddetlidir ve ölene kadar virüs belirtilen bu dokularda kalır.

Gnotobiyotik ve Germ-free köpeklerde CDV'ne verilen serolojik cevap üzerine yapılan son çalışmalar hastalığın şiddeti ile antikor titresinin ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur (50). Bu köpeklerdeki antikor cevap virüsün iç ve dış yapılarına göre ayırım

gösterir. Sadece dış zara karşı gelişen antikor üreten köpeklerde MSS nin persiste enfeksiyonlarını engelleyebilir. MSS belirtilerinin şiddetlenmesinde sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da önemlidir, fakat daha çok solunum ve gastrointestinal kanal hastalıklarında belirtilerin daha komplike olmasından sorumludurlar. İmmun sistem cevabı arttıkça virüsün sinir sistemi ve diğer dokularda lokalize olması artar.

2.6 Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Sinir sistemi tutulumu üzerine çok yoğun çalışılmasına rağmen halen spekülatif sonuçlar elde edilmektedir. Genellikle konakçı tarafından ortaya konulan sistemik immün cevabın derecesine bağlı olarak MSS belirtileri görülebilmektedir. MSS belirtileri gözlenip gözlenmese bile virüs Distemperli bir çok köpekte sinir dokuya girebilmektedir. Virüs ya serbesttir ya da lenfosit içerisinde. Virüs meningesler ve 4. ventrikülün koroid pleksus epitelyumundaki mononükleer hücrelere ve ventriküler sistemdeki ependimal hücre hatlarına girebilir. Bu alanlardan serbest halde veya lenfosit ilişkili virüsler Serebrospinal sıvıya (SSS) geçebilirler. Bu sıvı boyunca virüsün yayılması serebral korteks, optik kanallar ve sinirler, rostral medulla, serebral pedunküller ve spinal kord gibi alanlardaki sıklıkla görülen lezyonların dağılımını açıklamaktadır. Oluşan lezyonların tipi ve MSS ilgili enfeksiyonun dönemi bir seri faktöre bağlıdır. Bunlar: virüse maruz kalma döneminde konakçının yaşı ve immünkompetensi ve virüsün nörotropik ve immunsupresif özellikleridir. Akut ya da kronik ensefalitis oluşabilir ve akut dönem lezyonları hayatta kalan hayvanlarda kronik forma doğru ilerleyebilir. Akut ensefalitiste deneysel olarak yavru köpeklerde virüsün doğrudan sinir enfeksiyonu ve nekrozise neden olduğu gösterilmiştir. Hastalıkta poliensefalomalasi de gelişebilir. Priform korteksin, hipokampusun ve derin temporal lobların bilateral simetrik işemik nekrozisi distemper ensefalitisinin spesifik formları olarak karakterize edilmişlerdir (50,51).

Canine Distemper enfeksiyonlarının patogeneziinde yeni bakış açısı olarak Canine Distemper Lokoensefalitisinin (DL) patolojik mekanizmalarının anlaşılmasında bir seri ilerleme sağlanmıştır. *Invivo ve invitro* çalışmalar özellikle akson-miyelin-glia interaksiyonu rejenerasyonunun potansiyel endojen mekanizmaları ve astroglial plasticity üzerinde yeni bilgiler ortaya çıkarmıştır. CDV-DL demiyelinizasyonun çeşitli derecelerde lezyonları ve MMP (matriks metalloproteinaz) ile bunların inhibitörleri olduğu kadar sitokin salınımının disregülasyonu ile ilgili lezyonlarla da karakterizedir.

Yeni nöropatogeneze göre şaşırtıcı derecede demyelinizasyondan önce gelen erken bir aksonal hasarın olduğu görülmüştür. Aksonopati sonraki akson-miyelin-glia interaksiyonunu tetikleyebilir. Bilhassa demyelinizasyonunun ikincil bir durum olması, CDV'nün yegane ve başlıca demyelinizasyona yol açan bir hastalık olma dogmasıyla çatışmaktadır. Diğer beklenmeyen bir bulgu da CDV-DL esnasında immatur schwan hücrelerinin prototip bir belirteci olan p75 neurotrophin (NTR)-pozitif bipolar hücrelerin varlığının gösterilmesidir. Bu son bulguların yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde faydalı olacağı ifade edilmektedir (51). İmmünopatolojik olarak CDV-DL'in patogenezinin antikor-bağımsız sitotoksititeyi içerebileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte antikor ilişkili T hücre sitotoksiteli gecikmiş tip immun mekanizmaların CDV-DL'nin kronik dönemlerinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (52-54). Bifazik hastalık sürecinin oluşmasının immünopatolojik mekanizmalara bağlı olduğu öne sürülmektedir (55,56). Son immünopatolojik çalışmalar hastalığın başlangıcından ilerleyişine kadar devam eden moleküler mekanizmaları açığa çıkartmak için yapılmıştır. Bunlara göre sitokin ve MMP'ların ekspresyonlarının bozulmasının CDV-DL lezyonlarının gelişiminde fundamental bir rol oynadığı görülmektedir.

2.7 Klinik Bulgular

Hastalık köpeklerde, ayılarda, rakunlarda, gelinciklerde, civetlerde (misk kedisi), kırmızı pandalarda, fillerde, büyük ekzotik kedilerde rapor edilmiş olup ırk ve cinsiyet yatkınlığı söz konusu değildir. Özellikle 6 ayın altındaki yavruların hastalığa daha duyarlı olduğu görülmektedir.

Hayvanlarda anoreksi, nazal akıntı, oküler akıntı, ateş, öksürük, kusma, ishal ve özellikle ayak tabanlarının derisinde sertleşme belirlenir. Akut hastalıklarda korioretinitis bulunabilir (6). Kronik hastalıklarda ise retinal hiperreflektivite belirlenir. Sinirsel belirtiler oldukça değişkendir. Hastalığın şiddetine ve kronik olmasına bağlıdır. Bazı köpeklerde ise sinirsel semptomlar oluşturmaz. Akut hastalıklarda ağız hareketleri (bilinçsiz) veya diğer nöbetler, dönme, kas hareketleri ve körlük görülebilir. Subakut hastalıkta kas titremeleri ve diğer sinirsel belirtiler sinirsel olmayan belirtilerden haftalar veya aylar sonra oluşabilir (7,8).

Kronik Hastalık formunda genç köpeklerin ilerleyen dönemlerinde multifokal ensefalitis oluşur. İlerleyen biçimde arka bacaklarda ataksi ve zayıflık, kafa tremorları, kranial sinir

bozuklukları da görülebilir. Yaşlı köpeklerde ise ensefalitis gelişir. Bu hayvanlarda depresyon, davranış değişiklikleri, dönme ve görüş kaybı oluşur (9).

Etkilenen köpeklerde CDV'nün çok çeşitli klinik belirtilere neden olduğu bilinmektedir. Bu durum virüsün türünün virülansına, bağlı olduğu kadar konakçının yaşı ve bağışıklık durumu ile çevre şartlarına da bağlıdır. Enfeksiyon abortlara yol açabildiği gibi klinik veya subklinik hastalık tablosu ile de seyredebilir (31,32).

2.7.1 Subklinik veya hafif hastalık tablosu

Enfeksiyonların % 50-70 kadarı subklinik olabilmektedir. Klinik hastalığın hafif formları yaygındır. Genellikle bu formda halsizlik, azalmış iştah, ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonları görülür. Bilateral seröz okulonazal akıntı öksürük ve solunum güçlüğü ile birlikte mukopurulent bir hal alabilir.

2.7.2 Şiddetli Multisistemik Belirtiler

Şiddetli generalize Distemper enfeksiyonları yaygın olarak tanımlanan, hastalığın klinik formudur. Zayıf immun sistemli köpeklerde her yaşta görülebilmektedir. Fakat çoğunlukla aşılanmamış, maternal immüniteye sahip olmayan veya yetersiz maternal antikor konsantrasyonu alan 12-16 haftalık yavru köpeklerde daha yaygın görülür. Doğal Enfeksiyonlarda ilk febril cevap çoğu zaman fark edilmez. Enfeksiyonun ilk belirtisi hafif serözden mukopurulente değişen konjunktivitistir ki yaş ve ilerleme gösteren kuru bir öksürükle birkaç gün içerisinde takip edilir. Oskültasyonda artmış alt solunum sesleri duyulabilir. Depresyon ve anoreksiyi yaygın olarak gıda alımından bağımsız bir kusma tablosu takip eder. Çeşitli derecelerde sulu, kan izleri taşıyan ve mukuslu bir ishal daha sonra gelişir. Tenesmus bulunabilir ve intusepsiyon gelişebilir. Şiddetli dehidrasyon ve zayıflama, adipsi ve su kaybına bağlı gelişir. Sistemik hastalık nedeniyle hayvanlar aniden ölebilir, fakat birçok vakada yeterli tedavi ölüm oranlarını azaltabilir.

2.7.3 Nörolojik Belirtiler:

Sinirsel belirtiler sistemik hastalığın düzelmesinden 1-3 hafta sonra genellikle başlar. Yetişkin ve immun köpeklerde bu belirtiler önceki sistemik hastalık belirtileri olmadan gelişebilir. Bu tip belirtilerin gelişeceğini tahmin etmek zordur. Buna rağmen ampirik olarak sistemik hastalıkların çeşitli özellikleri sinirsel hastalık sekelinin görülme

sıklığının tahmin edilmesini sağlayabilir. Yavrularda impetigoneous dermatitis MSS belirtileri ile nadiren ilişkilidir. Köpeklerde nazal ve dijital hiperkeratozis gelişirken çeşitli sinirsel komplikasyonlara da sahiptirler (57).

Sinirsel belirtiler hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bu belirtiler MSS nin etkilenen bölümlerine göre değişkenlik gösterir. Hiperestezi ve boyundaki titremeler meningeal yangıların bir sonucu olarak gelişebilir. Virüsün hasar verdiği ön beyin bölgesine bağlı olarak herhangi bir tipte nöbetler görülebilir. Temporal lopların poliensefalomalasisi gelişmiş köpeklerde klasik olarak tanımlanan boşa çığneme tarzındaki nöbetler görülür. Buna rağmen aynı bölgede farklı nedenlerle oluşan lezyonlar da aynı belirtilere yol açabilir. Myoklonus, kuvvetli eşzamanlı kontraksiyonlarla kasların istemsizce kontraksiyonları diğer nörolojik belirtilerin yokluğunda da görülür. Kas titremeleri alt motor nöron segmenti içeren bölümün irritasyonunu gösterir. Daha yoğun bir spinal kord hasarı ile seyreden vakalarda myoklonus görülen bacağın aynı zamanda parezisi de söz konusu olabilir. Ritmik kontraksiyonlar köpekler uyurken veya uyanık halde iken oluşabilir (57,58).

2.8 Transplasental Bulaşma

Plasenta yoluyla enfekte olan yavru köpeklerde sinirsel belirtiler yaşamın ilk 4-6 haftası içinde gelişir (59). Gebe köpeklerde hafif ve belirsiz enfeksiyonlar gözlenir. Gebelik dönemine bağlı olarak gelişen enfeksiyonlarda abortlar, ölü doğumlar veya zayıf yavruların doğumu gözlenebilir.

2.9 Neonatal Enfeksiyonlar

2.9.1 Mina Hipoplazisi

Genç yavruların kalıcı dişlerinin çıkmasından önce enfekte olması ile dişlerinin mina tabakasında şiddetli hasarlar oluşabilir. Düzensiz bir görüntü dikkati çeker. Bu tablo gelişen dişlerin, ameoblastik tabakasında doğrudan viral etkenler tarafından oluşturulur. Mina hipoplazisi yaşlı köpeklerde sinirsel belirtilerle birlikte veya yalnız başına nadiren de olsa görülebilir. Bu tablo önceki Distemper enfeksiyonunun bir göstergesidir.

2.9.2 Kardiyomyopati

Kardiyomyopati belirtileri; dispne, depresyon, anoreksi, kollaps, halsizlik ve yere yatma inokulasyon sonrası 14-18. günlerde gelişmektedir. Belirlenen lezyonlar minimal

yangısal hücre infiltrasyonu ile multifokal myokardial dejenerasyon, nekrozis ve mineralizasyondur. Ancak henüz doğal enfeksiyonlarda bu problemin oluşumu net değildir. Bununla birlikte, Güneş ve ark. (60) Distemperli köpeklerde kardiyak hasarın güncel biyokimyasal bir kanıtı olarak serum örneklerinde kardiyak Troponin varlığını ortaya koymuşlardır. Özellikle kardiyak Troponin I'nin genç köpeklerin parvoviral enfeksiyonlarında olduğu gibi distemper enfeksiyonunda da kalp kası hasarının önemli bir belirteci olabileceği belirlenmiştir. Bununla birlikte CDV'nün yetişkin kardiyomyopatilerinin başlatılmasında etkisinin olup olmadığı tam olarak belirlenmemiştir. Neonatal 7 günden küçük gnotobiotik (patojen free) köpeklerde CDV ile deneysel oluşturulan enfeksiyonları takiben viral nedenli kardiyomyopatilerin de geliştiği gösterilmiştir (61).

2.9.3 Göz komplikasyonları

Distemperde virüsün optik sinir ve retina üzerindeki etkileri nedeniyle oftalmolojik lezyonların oluşumu söz konusudur. Optik nöritis, ani gelişen körlük, dilate ve cevapsız pupillalar ile karakterizedir (62). Retinanın dejenerasyonu ve nekrozisi tapetal veya nontapetal fundus veya her ikisinde griden pembeye değişen düzensiz yoğunluklara neden olur. Retina ve koroid arasındaki eksudat birikiminin bulunduğu yerde bulloz veya tam bir retinal ayrılma oluşabilir. Kronik inaktif fundus lezyonları da retinal atrofi ve yaralarla ilişkilidir. Bunlar önceki distemper enfeksiyonlarının özelliği olarak düşünülmektedir.

2.10 Teşhis

Anormal hematolojik bulgular; lenfoid tükenmesinin yol açtığı mutlak bir lenfopeniyi içerir. Bu durum sık sık hızla ilerleyen sistemik veya nörolojik bulguları bulunan çok genç köpekler de devam eder ve süreklidir. Trombositopeni (30.000/ul hücre kadar düşük) ve rejeneratif anemi deneysel olarak enfekte olan yenidoğanlarda (3 hafta ve daha küçük) bulunmuştur. Ama yaşlı ve kendiliğinden enfekte olan köpekler de sürekli olarak farkedilememektedir. Akut sistemik enfeksiyonlarda serum biyokimyasının tipi ve derecesinin değişimi nonspesifiktir (35).

2.10.1 Klinik Laboratuar Bulguları

Distemperin klinik teşhisi başlıca klinik şüpheyeye göre yapılır. Karakteristik anamnez bulguları aşılanmamış 3-6 aylık yaşlardaki yavrularda görülmesi klinik bulguları

destekler. Şiddetli hastalık tablosu bulunan köpekler birçok vakada teşhis için yeterince ayırıcı özelliğe sahiptir.

2.10.2 Hematoloji ve Biyokimya Bulguları

Anormal hematolojik bulgular içerisinde en önemlisi lenfoid yıkımlanmasına bağlı mutlak bir lenfopenidir. Bu tablo ağır sistemik ve sinirsel belirti bulunan genç köpeklerde süreklilik gösterir. Trombositopeni (30.000 hücre/ μ l ye kadar düşer) ve rejeneratif anemi 3 haftadan küçük deneysel enfeksiyon oluşturulan yenidoğanlarda bulunmuştur. Fakat daha yaşlı ve doğal enfekte köpeklerde sürekli belirlenen bir bulgu değildir. Distemper inklüzyonları periferik kan frotilerinde de belirlenebilir. Dolaşımdaki lenfositlerde az sayılarda, nötrofil ve eritrositlerde ise daha az sayılarda gözlenebilir. Lenfositlerdeki inklüzyonlar frotilerde tekli, oval ve gri yapılardır. Bununla birlikte eritrositik inklüzyonlar polikromatofilik hücrelerde daha fazla sayıda yuvarlak ve merkezi olarak yerleşir. Ayrıca açık mavi renkli görünürler. Bu inklüzyonlar metarubrisit ve Howell Jolly cisimlerinin ebatları arasında orta büyüklüktedirler. Paramiksovirus benzeri nükleokapsid yapısındaki bu inklüzyonların elektron mikroskopi ile varlıkları kesinleştirilmiştir (49,62,63).

Serum biyokimyasal değişikliklerin değeri ve tipleri nonspesifiktir. Neonatal köpeklerde azalmış serum albumin ve artmış globulin konsantrasyonları nedeniyle total protein düzeylerinde azalma görülür. Globulinlerin alfa ve gama tiplerinde artışlar dikkati çeker (64). Akut faz reaksiyon olarak artmış alfa 2 globulin düzeylerinin stresin nonspesifik bir özelliği olduğu düşünülür. Artmış gama globulin konsantrasyonlarının ise virüsten dolayı artmış immunstimülasyon nedeniyle olduğu düşünülür. Hipoglobulinemi ise virüs nedeniyle artmış immunstimülasyon nedeniyledir. Deneysel Distemper enfeksiyonlarında hafif bir hipokalsemi tablosu da bulunmuştur (65).

2.10.3 Radyografi

Torasik radyograflar Distemperin erken dönem vakalarında interstisiyel akciğer paternlerini gösterir. Alveoler paternler ise sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve şiddetli bronkopnömoniyi tanımlar.

2.10.4 Serebrospinal Sıvı Analizleri

Distemperli köpeklerde serebrospinal sıvıda bir takım anormallikler belirlenebilir. Buna rağmen hatalı negatif bulgular da elde edilebilir. Yangılaşma nedeniyle oluşan artmış intrakranial basınç nedeniyle toplama esnasında SSS'nin daha hızlıca aktığı belirlenir. Protein miktarında ve hücre sayısındaki artışlar belirlenebilir. Protein miktarındaki artış 25 mg/dl'nin üzerinde belirlenirken, lenfositlerin ağırlıkta olduğu hücre sayısı ise 10 hücre/dl'nin üzerindedir. Artmış protein oranının spesifik yüksek anti CDV aktivitesi nedeniyle oluşan IgG'ler nedeniyle oluştuğu tanımlanmıştır (66). Artmış anti CDV antikorları kronik distemper ensefalitisi için kesin bir delil ortaya koyar. Çünkü antikorlar lokal olarak üretilirler ve bu artışlar aşıllı köpeklerde veya sinirsel belirti bulunmayan sistemik hastalıklı distemper vakalarında bulunmamıştır. Toplama esnasında kazara travmatik oluşabilecek tüm kan konsantrasyonu nedeniyle SSS'deki antikorların miktarında artış belirlenebilir. Canine Distemper için duyarlı bir testtir.

2.10.5 Immunfloresans Teknik

İmmunfloresans teknikler distemperli köpeklerden alınan konjunktival, tonsillar ve solunum sistemi epitelinde hazırlanan sitolojik sürme frotilerden hazırlanmaktadır. Antijen ilk olarak Buffy coat'lerden hazırlanan sürme frotilerde inokulasyon sonrası 2-5. günlerde belirlenebilmektedir. 8-9. günlerde artan antikor titresini azalır. Bundan sonra klinik belirtiler kısa süre sonra belirginleşmeye başlar yeterli immün cevaba sahip olmayan veya enfeksiyona yenik düşen köpekler hariç pozitif sonuçlar bu günlerde belirlenemeyecektir. Konjunktival ve genital epitelyumdan immünfloresans belirleme genellikle sistemik hastalığın belirginleştiği 5-21. günler arasındadır. Virüs hastalığının klinik formu başladıktan 1-2 hafta sonra bu dokulardan kaybolur. Klinik düzelme ile ilişkili olarak antikor titresinde artış görülür. Klinik düzelmenin başlaması ile antikor bağlanır ve enfekte hücrelerde virüs maskelenir. Sonuçta hatalı negatif sonuçlar elde edilir. Virüs bazen alt solunum kanalı makrofajları ve epitelyum hücrelerinde uzun süreler belirlenebilir (67). Transtrakeal yıkamalarla virüs teşhis edilebilir (68). Virüs en az 60 günlük sürelerde deride, patilerde ve MSS'de kalabilir.

2.10.6 İmmünolojik Testler

Distemper virüsüne karşı gelişen hücre ilişkili spesifik immünite lenfositler tarafından virüsün indüklediği sinsistial formasyonların inhibisyonunu içerir. Bu özellik hastalığın

viremik safhasında bulunur ve 8-10 hafta kadar persiste kalır. Distemper virüsüne karşı daha duyarlı olan hızlı ELISA testleri geliştirilmiştir. Bu testler CDV'ne karşı gelişen IgG ve IgM yi belirleme özelliğine sahiptir (69). ELISA da kullanılan antijenlerin spesifitesini arttırmak için hücresel proteinlerden virüsün sükröz eğimli separasyonunun gerekli olduğu gösterilmiştir (70).

Canine Distemper Virüsü'nü takiben hücre ilişkili immunsupresyon olduğu belirlenmiştir. Prenatal ve neonatal distemper enfeksiyonları hayatta kalan yavrularda immun yetmezliğe neden olur. Distemper tarafından oluşturulan immunsupresyon parvovirus gibi diğer virüsler tarafından eşzamanlı enfeksiyonlara neden olur.

2.10.7 Virüs İzolasyonu

İlk zamanlarda CDV'nün gelinciklerdeki izolasyonları kullanılmıştır. Spesifik antikor nötralizasyonu gelinciklerin ölümünü engellemiştir. Bu sayede teşhis doğrulanabilmiştir. 1949 da virüsün embriyolu yumurtaya adaptasyonu aşılar için; virüsün üretimi ve virüsün araştırmalarda kullanımı için devrim niteliği taşımaktadır. Bu adaptasyon daha sonraları doku kültürlerinde virüsün üretilmesine imkan sağlamıştır. Burada karakteristik sitopatik etki olarak dev hücre formasyonlarının oluşumu belirlenmiştir. Rutin hücre kültürlerinde virüsün izolasyonu güçtür. Bir çok başarılı viral replikasyon enfekte konakçılardan elde edile lenfosit ve makrofajlarda direk üretilmesi ile sağlanır. Alveoler makrofaj kültürleri 24-48 saat içinde virüsü belirler. Dev hücre formasyonları 2-5 gün içinde belirlenir. Sığır böbrek ve idrar kesesi hücre kültürlerinde virulent CDV izole edilmiştir. Demyelinizasyon içeren serebellar kültürlerde karakteristik sitopatik etkiler belirlenir.

2.11 Patolojik Bulgular

2.11.1 Nekropsi Bulguları

Prenatal veya neonatal CDV ile enfekte genç köpekler timus atrofisine sahiptir. Sistemik hastalıklı daha yaşlı köpeklerde ise pnömoni ve kataral enteritis bulguları bulunur. Konjunktivitis, rinitis ve trakeabronşial dalların yangısını içeren üst solunum yolu lezyonları bulunur. Sinirsel hastalık bulunan köpeklerin burun ve ayaklarında hiperkeratozis yaygındır. Beyinde meningeal konjesyon, ventriküler dilatasyon ve artmış beyin ödemi nedeniyle artmış SSS (serebrospinal sıvı) basıncı gözlenebilir.

2.11.2 Mikroskopik Lezyonlar

Sistemik hastalıklı köpeklerde histopatolojik bulgular içerisinde başlıca lenfoid azalması dikkati çeker. Kalınlaşmış alveoler septum ve alveoler epitelyumun proliferasyonu nedeniyle Difüz İnterstitiel Pnömoni belirlenir. Alveollerde epitelyum hücrelerinde ve makrofajlarda dökülme, üriner sistemin transizyonel epitelinde şişme görülür. Nadir vakalarda adrenal kortekste dejenerasyon bulunur. Bu tablo adrenal yetmezliği ortaya koyabilir (71). Yavru köpeklerde mina hipoplazisi, ameoblastik epitelin nekrozisi ve kistik dejenerasyonları genellikle bulunur. Oftalmik patolojide siliar cisimlerde sellüler infiltrasyon, gangliyon hücrelerinde eksudat ve pigmentli epitelin proliferasyonu belirlenir. Ödem ve infiltrat retinal ayrılmaları oluşturur (72). Ülseratif keratitis ve purulent konjunktivitis bulunabilir.

Neonatalerin akut ölümcül enfeksiyonlarında nöronal ve myelin dejenerasyonu veya belirgin vazküler yangı olmaksızın primer myelinizasyon oluşabilir. Daha yaşlı köpeklerde ve hayatta kalıp kronik ensefalit gelişenlerde demyelinizasyon alanlarında yaygın perivazküler lenfoblasmasitik infiltrasyon ve nöronal dejenerasyon görülür.

2.12 Tedavi

Köpek distemperisi üzerindeki araştırmalarda elde edilen önemli ilerlemelere rağmen, tedavi alanında çok az ilerlemeler kaydedilebilmiştir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide temel amaç hastaların desteklenmesi ve nonspesifik semptomatik bir tedavinin uygulanmasıdır. Mortalite oranlarının azaltılmasında çoğu zaman faydalı olmaktadır. Sinirsel belirtilerin olması halinde sahipleri başlangıç tedavisinin yapılmasını istemeyebilirler. Nörolojik belirtiler olmasa bile köpek sahipleri her zaman, daha sonraki dönemlerde nörolojik sekellerin oluşabileceği konusunda uyarılmalıdırlar. Sinirsel belirti olmayan köpeklerde semptomatik tedaviyle birlikte spontan bir iyileşme söz konusu olabilir. Buna rağmen sistemik belirtilerin tersine sinirsel belirtiler geriye dönüşümlü değildir.

Üst solunum sistemi enfeksiyonu olan köpekler temiz ve ılık bir ortamda tutulmalı, okulonazal akıntılar yüzden temizlenmelidir. Pnömoni sıklıkla *Bordetella bronchiaseptica* gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olur. Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanımı bu nedenle gereklidir. Antibakteriyel tedavi sinirsel belirtilerden daha ziyade pek çok sistemik belirtiye neden olan sekonder

bakteriyel etkenler nedeniyle distemper vakalarında tavsiye edilmektedir. Canine Distemper Virüsünün en önemli etkilerinden birisi konakçının immun yanıtının baskılanmasıdır. Bronkopnömoni için başlangıçta seçilebilecek en iyi antibakteriyel ajanlar; ampisilin, tetrasiklin ve kloramfenikoldür. Buna rağmen yavrularda dişlerde lekelenmeye neden olduğu için oksitetrasiklinlerden genelde kaçınılmaktadır. Antibakteriyel ajanlar, transtrakeal yıkama sonucuna göre elde edilen sensitivite cevabına göre veya ilk antibakteriyel ilaç kullanımından bir etki elde edilmediği takdirde değiştirilmelidir. Kusan ve ishal bulunan hayvanlarda yeme ve içmenin kesilmesi gereklidir. Laktatlı Ringer solusyonu gibi poliiyonik izotonik sıvılar hastanın hidrasyon durumuna göre damar içi veya deri altı yolla verilebilir. Anoreksi ve diürezisten kaynaklanan kayıpları karşılayabilmek ve nonspesifik olarak iştahı stimüle etmek için B vitaminleri verilmelidir. Daha önceleri askorbik asidin damar içi uygulamalarının faydalı olacağı bildirilmesine rağmen kullanımı tartışmalı olup etkinliği ispatlanmamıştır. Erken dönemde yapılan bir çalışmada klinik belirtileri ve mortaliteyi azaltmak amacıyla dietil eter anestezisinin yapılması da tavsiye edilmiştir (73-76).

Köpeklerde iyi bir bakım ile sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolü yapılır. Antikonvülzan ve glikokortikoid tedavisi ile nörolojik belirtiler kontrol edilebilir veya belirtilerin oluşması ve ilerlemesi yavaşlatılabilir. Anesteziye alınan ve entübe edilen solunumu desteklenen enfekte köpeklerde, anestezi altında tedavi edilmeyen köpeklerden daha düşük vücut ısısı, total lökosit düzeyinde artış ve düşük mortalite oranları olduğu bildirilmiştir. Eterin virüsün lipoprotein zarına hasar vererek etkileyebileceği düşünülmüştür. Diğer araştırmacılar da eteri (% 20) veya kloroform (% 2) kullanımının geçerli olup olmadığını tartışmışlardır. Bu bileşiklerin intrasellüler konsantrasyonlarının antiviral aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (32).

Sinirsel bozukluk olan distemperli hastaların tedavisi daha az ümit vericidir. Progresif multifokal ensefalitis genellikle tetrapleji, semikoma ve halsizlik tablosu ile seyrettiği takdirde ötenazi kaçınılmaz olacaktır. Sinirsel belirtiler progresif ve yaşamı önemli ölçüde etkilemediği sürece hastalığın tedavisi yapılmalıdır. Özellikle Dekametazon uygulamalarının MSS de ödem engelleyici dozda (2.2 mg/kg İV) yapılması ile belirtilerde geçici düzelmelerin olduğu rapor edilmiştir. Birçok hasta sahibi tarafından nöbetler, myoklonus ve optik nöritis gibi belirtiler tolere edilebilir. Myoklonus tedavi edilemez ve geriye dönüşümsüzdür. Sistemik hastalıkların başlamasından sonra, fakat

sinirsel belirtilerden önce antikonvülzanların da verilebileceği bildirilmiştir. Glukokortikoidlerin yangı önleyici dozları (0.1-0.2 mg/kg Deksa metazon veya benzeri) optik nöritis tarafından oluşturulan körlük ve pupillar dilatasyonun kontrolünde değişken oranlarda başarılı bulunmuştur (76-78).

2.13 Korunma

Yavrular 6-8 haftalık olunca 4 hafta arayla 2 veya 3 kez aşılanırlar. Virüs insanların kızamık virüsü ile antijenik olarak identik olduğu için 6 haftalıktan genç yavrularda insan kızamık aşıları ile aşılanabilir (9).

2.13.1 Pasif Bağışıklık ve Doğal Bağışıklık

Distemper enfeksiyonunda virüsün immünolojik homojenitesine karşı bağışıklığın uzun süreli olması aşılama yoluyla hastalığın önlenmesini mümkün kılmıştır. Serum antikorunun pasif kullanımı, distemperin önlenmesinde faydalı olduğu için humoral bağışıklık konak savunmalarında yer alır. Pasif olarak uygulanan globülin, etkili aşılardan geliştirilmesinden önce yaygın olarak kullanılmıştır ancak etkisinin yetersizliği standardizasyonu ve modifiye canlı virus (MLV) aşılara etkisi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Anne tarafından gelen antikorları alan yavru köpeklerde doğal olarak edinilen pasif bağışıklık süten kesildikten sonra bir süre boyunca hem enfeksiyonu hem de yeterli aşılamaı engeller. Antikor transferinin % 3'ü uterus, % 97'si de kolostrumda ortaya çıkar ve yenidoğan köpeklerde başlangıç titresini olur ki bu da genellikle annenininkinin % 77'sine eşittir. Kolostrumun alınmadığında yavrular muhtemelen en az 1 hafta korunmaktadır. Yüksek antikor titreli anneler uterus yoluyla, kolostrumdan mahrum bırakılmış yavrulara orantılı olarak daha fazla antikor geçirebilir ve böylece 3-4 hafta boyunca ölümcül CDV enfeksiyonlarından korunabilir. Distemper için maternal antikorun yarı ömrü 8.4 gündür (24,79).

2.13.2 Aktif Bağışıklık ve Doğal Bağışıklık

MLV aşısı ile aşılanmış yavrular maternal antikor belirli bir konsantrasyonun altına düşene kadar uygun bağışıklık tepkileri üretmezler. Yavrularda, başarılı biçimde aşılanmaları gereken yaşı belirlemek için antikor ölçümleri yapılmıştır. Bu bilgi yavruların aşılanmanın en uygun zamanını tahmin etmek için annenin titresine dayanan nomogramlar oluşturmak için kullanılmıştır. Maternal antikor titeri 1:100 olan yavrular hastalığa dirençli olarak kabul edilir; ve MLV aşısı ile bağışıklama faydalı olmaktadır.

4 haftalık yaşta, anne antikorlarından mahrum bırakılan yavruların % 96'sında 1:20 serum antikor titresi vardır ve bunlarda başarıyla bağışıklık sağlanabilir. Tek bir bağışıklık kazandıktan sonra, bu yavrular aşılanmanın birinci yılının sonundaki köpeklerin % 33 ünde ve 2 yıllık köpeklerin % 67'sinde 1:100'ün altına düşen koruyucu antikor titresi geliştirirler. Bununla birlikte, ikinci bir aşılanma serum antikor konsantrasyonunda daha hızlı ve uzun süreli artışlar üretmiştir. Antikor konsantrasyonu ilk aşılamayı takiben 7 ila 10 gün sonra ve daha sonra güçlendirici aşılanmanın ardından 3 ila 5 gün içinde artmıştır. Bu sebeplerden dolayı, maternal antikor karışımı eksikliğine rağmen, en az 2 Distemper aşı örneği, 16 haftadan daha eski kolostrumdan yoksun yenidoğanlara veya köpeklere 2-4 hafta aralıklarla verilir. Bu sebeplerden dolayı, bu hastalık için aşılanma ile sağlanan nispeten uzun süreli bağışıklığa rağmen periyodik takviyeler önerilmektedir (76,78).

2.13.3 Antikor Titreleeri ve Aşı Koruması

Humoral bağışıklık sistemleri CDV'ne karşı direnci tamamen açıklamamaktadır. Zayıflatılmış virüs ile intra venöz aşılanma, distemper virüsüne maruz kalmadan önce veya etkilenmeyi takiben 4 gün içinde verildiğinde köpekleri korumaktadır. Bu hızlı koruma, bağışıklık müdahalesi, interferon veya hücre aracılı bağışıklık mekanizmaları ile ilgili olabilir. Antikor titresinde bir azalmaya rağmen, izole edilmiş, virüs ile birlikte aşı verilen köpeklerde gösterildiği gibi güçlendirici aşılanmanın ardından distempere karşı oluşan bağışıklığın 7 yıl kadar süreceği bilinmektedir. Koruma süresi tek başına antikor titresi ile öngörülenden daha büyüktür ve aynı zamanda mikroorganizma verilerek oluşturulan bağışıklık süresini tahmin etmek için nötralize edici antikor titresinden daha anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır (24,79).

2.13.4 Aşı Geliştirilmesi

Canine Distemper Virüs için üretilen aşılar bağışıklığın seviyesi ve süresine göre sürekli olarak geliştirilmiştir. Dağ gelinciği organ homojenatlarından türetilen 1920'lerde kullanılan inaktif aşılar zayıf bağışıklık üretmiş birden fazla transfeksiyon geliştirmiş ve yabancı proteinin varlığı nedeniyle doku reaksiyonlarına neden olmuştur. Antikor titreleri adjuvan eklenmesi ile 2 ila 3 aşılamadan sonra arttırılmış olmakla birlikte bu tip bağışıklık 3 aydan fazla sürmemiştir.

Kızamık aşılarında kullanılan virüsün zayıflatılması için kullanılan ilk yöntem virüsün dağ gelinciklerine tekrar tekrar verilmesi olmuştur. Kısmi zayıflama meydana gelmiş ve aşılama sonrasında klinik bulgular kaydedilmiştir. Distemper virüsünün tavuk embriyolarına 1949'da adaptasyonu ile aşı virüsünün arındırılması ve zayıflatılması sağlanabilmiştir. Aşılamadan ardından yumurtaya uyarlanmış MLV immün yanıt üreten lenfoid sistemde geçici olarak çoğalmaktadır. Öldürücü virüsün aksine MLV yayılımı epitel dokularına girmeden önce durdurulmakta ve virüs atılımı meydana gelmemektedir. Ne yazık ki bu nedenle aşı ile indüklenen bağışıklık doğal veya deneysel enfeksiyonu takiben oluşan bağışıklık yanıtı kadar hızlı, büyük veya uzun süre dayanmamaktadır. Yeni doku kültürü ürünleri, yumurtaya uyarlanmış MLV ürünlerine benzer şekilde bağışıklık üretir. Yeni doku kültürü aşılarının avantajları daha immünojenik olmakla birlikte daha az yabancı antijenik materyal içeriyor olması ve yüksek maternal antikor konsantrasyonları varlığında bile daha erken yaştaki köpekleri korumasıdır.

Canine distemper aşılarının sağladığı koruma çalışmalarının, kabul edilebilir evrensel bir değerlendirme yöntemi bulunmadığından yorumlanması zordur. Aşıdaki virüs içeriğinin test edilmesi anlamsızdır ve antikor titreleri de yanıltıcı olabilir. Öldürücü virüs suşlarıyla yapılan bağışıklık çalışmalarının en güvenilir değerlendirme yöntemi olduğu görülmektedir. Canine distemper için bağışıklık testleri ile ilgili bir diğer sorun da intraserebral enjeksiyonların yapılmasıdır. Tutarlı kanıtlar üretilebilmesi için doğal yolla bulaşan viral etkenlerde olduğu gibi aerosol uygulamalı ve tanımlanmış suşlar bağışıklık çalışmalarında kullanılmalıdır (24,79,80).

2.13.5 Aşıların Stabilitesi

Canine Distemper aşılarının stabilitesi aşı başarısızlıklarının nedenleri tartışıldığında önemli bir husustur. Liyofilize doku kültürü aşıları buzdolabında (0 ila 4°C) 16 ay, 20 °C'de 7 hafta ve 47 °C'de güneş ışığına maruz bırakıldıklarında 7 gün stabil kalmaktadır. Cıvıv embriyo kaynaklı aşılar 20 °C'de 2 ay, 37 °C'de 2 gün boyunca stabildir. Yeniden yapılandırıldığında doku kültürü virüsü 4 °C'de 3 gün ve 20 °C'de 24 saat stabil kalır. Bu nedenle aşı enjeksiyonları için hazırlanan liyofilize aşılar hazırlandıktan hemen sonra hızlıca uygulanmalıdır (24).

2.13.6 Aşı Sonrası Oluşan Komplikasyonlar

Bağışıklık sistemi bozulan köpeklerde aşılamanın etkinliği ve güvenliği önemli hususlardır. Folik asiti yetersiz diyetler ve metotreksat tedavisi alan köpekler MLV distemper aşısına yanıt vermemiştir. Aşı virüsü lenfoid sistemden izole edilebilmesine rağmen postvaksinal bulgular veya epitelyal doku enfeksiyonu saptanmamıştır. Aksine, 5 gün süreyle metotreksatla birlikte 1 doz anti-mitosit serumu alan köpeklerde aşı kaynaklı distemperin sistemik ve nörolojik bulguları gelişmiştir.

MLV, yaygın bulunan virüsün aksine hücresel bağışıklığı baskılamamaktadır. Değiştirilmiş canlı aşı virüsleri, doğal koşullar altında öldürücü etki göstermemiş ve diğer köpeklere yayılmamıştır. Bununla birlikte virülens geri dönüşü, köpeklerde ve güvercinlerde veya doku kültüründeki pulmoner makrofajlarda seri olarak geçirilerek deneysel olarak gösterilmiştir. Aşı ile indüklenen distemper enfeksiyonları daha az oranda panda, güvercinlerde ve ayrıca gri tilkiler de dahil olmak üzere birçok ekzotik etoburda bildirilmiştir.

Ensefalit MLV distemper aşılarıyla yapılan aşılama takiben köpeklerde bildirilmiştir. CDV aşı kaynaklı ensefalomyelit, virülan köpek parvovirüs ile enfekte olan 3 haftalık yavruarda belgelenmiştir ancak benzer bulgular 11 ila 15 haftalık yavru köpeklerde yeniden üretilmemiştir.

In vitro çalışmalar aşılanmış köpeklerin periferik kanında mononükleer hücrelerin otolog eritositlerle rozet oluşturma eğiliminin arttığını göstermiştir. Yaklaşık 3-10 gün süren bu fenomene virüs bulaştırılmış lökositlerin yüzeyinde üretilen bazı proteinlerin neden olduğu düşünülüyordu. Fakat günümüzde klinik önemi kesin olarak bilinmemektedir (81-86).

2.13.7 Aşılama İle Müdahale

Olumsuz çevresel etkiler köpeklerde distemper aşısına verilen yanıtı etkileyebilir. Köpeklerin ortalama 39.8 °C rektal sıcaklığına yol açan, bulundukları ortamdaki yüksek nem (% 85-90) ve yüksek sıcaklık; distempere karşı aşılamanın ardından bağışıklık tepkisini azalttığı görülmüştür. Anesteziye maruz kalan köpekler distemper aşılama yanıtına göre incelenmiş ve aşıya verilen humoral antikor yanıtında herhangi bir kanıtlanabilir azalma olmadığı görülmüştür. Ancak bağışıklık çalışmaları yapılmamış olmakla birlikte, periferik kan lenfositinin fitohemaglutinine olan tepkisinde bir miktar azalma bulunmuştur. Tedavi edilen köpeklerin lenfositlerin fitohemaglutinin

uyarılmasına yönelik depresif yanıtlar geliştirmesine rağmen immünsüpresif dozlarda 3 hafta verilen glukokortikoid tedavisi distemper aşısına gelişen normal humoral tepkiyi baskılamamıştır. Bu köpekler ayrıca ölümcül CDV ile mücadeleden de sağ olarak kurtulmuşlardır.

Eşzamanlı parvoviral enfeksiyonun köpek distemperine karşı aşılanmış köpeklerin antikor tepkisini azaltabileceğinden şüphelenilmiştir. Parvoviral enfeksiyona karşı eşzamanlı aşılama ile köpeklerin CDV enfeksiyonuna karşı aşılanmaya verdikleri yanıtı inhibe ettiğinden şüphelenirse de bunu kanıtlayacak yeterli kontrol verisi bulunmamaktadır (87-91).

2.13.8 Kızamık Virüsü Aşısı

Distemper virüs antikor titresi yeterli koruma sağlamasına rağmen kızamık aşısından sonra antikor titresi minimal düzeyde yükselir. Hücre aracılı immunité koruyucu yanıtta primer faktör olarak düşünülmektedir. İlave olarak antikor çapraz reaksiyonu viral müdahaleyi ve interferon mekanizmalarını kapsar. Kızamık aşısı virüsü MLV-CDV aşılara benzer şekilde köpeklerin lenfoid sisteminde kendini sınırlayan bir enfeksiyon üretir. Kızamık aşısı virüsü aşı sonrası izole edilemez ve yavru köpekler ve aşıları maymunlar arasında horizontal olarak transfer edilemez. Hastalığın virulensi için tekrar eski haline dönüşte muhtemelen az bir tehlike vardır. Düzgün aşılama protokolü takip edildiğinde muhtemelen insanlar için tehlike yoktur. Köpeklerde kullanım için lisanslı tek kızamık aşısı Veteriner Hekimler tarafından kullanılmalıdır. Köpek ürünlerindeki yüksek antijen kitlesi bu ürünlerin heterolog doğası nedeniyle gereklidir (32).

Kızamık aşısı distempere karşı yüksek maternal antikorlara sahip yavru köpeklerde teorik olarak koruyucu avantajı sunar. Önceleri kızamık aşısı köpeklerde 3-12 haftalık yaşta tavsiye edilmekteydi. Fakat çok yüksek maternal antikor konsantrasyonuna sahip 50 günlükten daha genç köpekler distemper ya da kızamık aşısına iyi yanıt vermemesi sebebiyle daha sonraları bu durum değişti.

Eğer dişi yavrular 12 haftalık yaştan sonra kızamık aşısı ile aşılanırsa kızamık antikorlarının pasif transferi onların yavrularında da meydana gelecektir. Kızamık aşısından kazanılmış distempere karşı bağışıklık kısa süreli değildir fakat başarılı bir MLV distemper aşısından elde edilen bağışıklıktan daha zayıftır. Distemper aşısı ve kızamık aşısı verilen köpeklerin karşılaştırılmasında kızamık aşısının aerosol veya

intraserebral virulent distemper virüsüne karşı yeterince korunmadığını göstermiştir. Başlangıç bir aşılama serisi süresince yeterli uzun süreli bir bağışıklık sağlamak için kızamık aşısını yalnız ya da distemper aşısı ile kombine bir şekilde en az 2 distemper aşısı takip etmelidir. Distemper-kızamık aşısı ile aşılanan köpekler ve daha sonra sadece bir kez yapılan distemper aşısı distemper virüsü 10 ay sonra değiştiğinde yeterli koruma sağlamaz.

Kızamık aşısı yalnız ya da distemper aşısı ile kombine olarak belirsiz maternal antikör statüsündeki 3-12 haftalık köpeklerde başlangıç aşılaması olarak değerli olmuştur. Deri altı inokülasyon başlangıçta tavsiye edilen intramüsküler yol kadar etkili değildir. Kızamık virüs aşısı ile aşılanmış 6 haftalığın üstündeki yavru köpekler distemper virusuna karşı 72 saat içinde korunurlar. Son çalışmalardan elde edilen bulgular doku kültüründen elde edilen distemper aşısının, maternal antikörlerin varlığında yenidoğanların korunmasında kızamık aşısı kadar eşit etkinliğe sahip olabileceğini göstermektedir (77,79,89,92).

2.13.9 Tavsiye Edilen Aşılama Protokolü

Altı haftalıktan 16 haftalığa kadar 2-3 haftalık aralıklar ile distemper antijenleri ile tekrarlı aşılama ideal olabilir. Bu köpek sahiplerine yüksek maliyet ve aşılama için tekrar geri gelmedeki düşük oranlar nedeniyle bu prosedür kullanışsız olabilir. Günümüzde çoğu Veteriner Hekim en az 3 aşılama protokolünü uygulamaktadır. Altı ile 8 hafta arasında ilk aşılama, daha sonra 10-12 haftalar arasında ve sonuncusu da 12-14. haftalar arasında yapılır. Kızamık ya da distemper-kızamık aşısı ilk distemper aşılamalarının yerini almıştır. Aşılama için 16 haftalık yaştan sonraki köpekler 2-3 hafta aralıklar ile en az iki distemper aşısı almalıdır. Tekrarları tavsiye edilmelidir fakat yıllık aralıklardan daha sık olmamalıdır. İzole bir çevre ya da çok şiddetli stres altında bulunan köpeklerde yıllık tekrarlar daha gerekli olabilir. Fakat distemper aşıları yüksek ateşli ($\square 39.8^{\circ}\text{C}$), halsiz yada immunsuprese hayvanlara verilmemelidir.

İntravenöz distemper aşıları distempere maruz kalınan 4 gün içinde hassas köpekleri korumak için uygulanmalıdır. Gerektiğinde Canine Adenovirus tip-1 ve leptospira antijenleri hariç tutulabilir. Bu aşıların intravenöz uygulanmasına bağlı olarak alerjik reaksiyon görülme insidensi yüksektir (4,9).

2.14 Çevre Kontrolü

Distemper virüsü yaygın bir şekilde kullanılan dezenfektanlara oldukça hassastır. Enfekte hayvanlar bu virüsün primer kaynağıdır. Onlar diğer sağlıklı köpeklerden ayrılmalıdırlar. Köpekler akut sistemik hastalığı takip eden 1-2 hafta süreyle bu virüsü sekresyonlarıyla atarlar. Sistemik hastalıktan iyileşenler veya daha sonra nörolojik belirti gösterenler bu virüsü yaymazlar.

2.15 Halk Sağlığı

Multiple skleroz (MS) hem Subakut Sclerosing Panencephaliti (SSPE) hem de köpeklerdeki kronik progresif distemper encephalitisini andıran insanların nörolojik bir rahatsızlığıdır. Sonraki belirtilen hastalıkların her ikisiyle de patolojik olarak demiyelizasyon, glial proliferasyon, kronik persiste nonspruratif encephalitisin diğer karakteristik bulguları yönünden benzerdir. Multiple skleroz'un sebebi hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Fakat bulgular insan kızamık virüsü ile bağlantılı olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Bu spekülasyon MS hastalarının CSF (serebrospinal sıvı) ve serumlarında kızamık antikor titrelerinin yüksek olmasına dayandırılmaktadır. Bu latent ve persiste kızamık enfeksiyonunun MS ile sonuçlanabileceğini ifade eden bir önermedir. Son zamanlarda bu kanı Canine Distemper Virüsü'nün MS'a da sebep olabileceği ihtimali üzerine yönelmiştir. MS hastalarının köpek sahipleri ya da köpeklerle teması olan kişiler olması ve aynı bölgedeki köpeklerdeki Distemperin insidansı arasında epidemiyolojik bir bağlantı epidemiyolojik açıdan belirlenmiştir. Bu tip hastalardaki CDV antikorlarını gösteren serolojik çalışmalar da bu iddayı doğrulamaktadır. Canine Distemper ve kızamık virüs antikorları arasındaki çapraz reaksiyonlar immünolojik çalışmaları gerekli kılmaktadır. Mevcut kanıtlara dayanarak Canine Distemperin MS ile ilişkisini doğrudan destekleyen kesin bir bilgi yoktur. Aynı ifade kızamık virüsü ve MS hastaları arasındaki ilişki için de yapılabilir. Köpeklerin Kronik Distemper Encephaliti insanlardaki SSPE'in analogudur. Çalışmalar, yetersiz replike olan kızamık virüsü ya da kızamık benzeri paramixovirusun etkilen hayvanlarda izole edilebileceğini göstermiştir. Yani bu ajanlar ile köpeklerde intracerebral inokulasyonu takiben benzer nörolojik semptomlar oluşturulabilir. Ancak bu ajanların Canine Distemper Virüsü ve kızamık virüsü ile tam ilişkisi günümüzde tespit edilememiştir. Subakut SPE'li insanlarda izole edilen kızamık benzeri virusların izolasyonları için birlikte üretim gerektirmesi ve kusurlu olmasına rağmen kronik

progresif ensefalomyelitisi köpeklerde CDV'ün beyin dokusundan izole edilmesi ve saptanması çok daha kolay olabilmektedir (64,99-103).

2.16 Koagulasyon Profili Testleri

2.16.1 Anemi ve Pıhtılaşma Zamanında Uzamanın Gerekçesi

Distemper enfeksiyonuna sahip köpeklerde görülen toplam kırmızı kan hücre sayısında ve PCV değerlerinin düşmesi, Distemperin bir anemi tablosuna neden olduğunu ifade etmektedir. Canine Distemper Virüsünün, enfekte hastaların kemik iliğinde kalıcı olduğu bilinmektedir (104,105). Virüsün kemik iliğinde kalıcı olması eritroid hipoplaziye neden olabilir ve bu nedenle yukarıda belirtilen aneminin nedeni olabilir. Canine parvovirüs enfeksiyonunda kemik iliğindeki viral kalıcılığın sonucu bildirilmiştir (106). Canine Distemper kronik bir enfeksiyon olduğundan, bu çalışmada kaydedildiği gibi, kemik iliği patolojisi rejeneratif olmayan bir anemi sekillendirebilir. Ayrıca Canine Distemper enfeksiyonu, interlöykin-6 salınmasına neden olur (107). İnterlöykin-6 demirin daha az mevcut bir forma dönüşmesine neden olur, bu nedenle gelişmekte olan retikülositlerde demir bulunmayabilir. Canine Distemper Virüs ile enfekte köpeklerde görülen aneminin diğer muhtemel nedenleri, eritropoezi inhibe edebilen ve RBC ömrünü kısaltabilecek inflamatuvar mediyatörlerin üretilmesi olabilir (108,109). Canine Distemper enfeksiyonunun, makrofajların prokoagülan aktivitesinde artışa neden olduğunu bildirmiştir. Kısalmış pıhtılaşma zamanı, makrofajların prokoagülan aktiviteyi arttırmasına dayandırılmaktadır. Dolayısıyla, diğer hematolojik değerlere ek olarak pıhtılaşma süresinin ölçülmesi, klinisyenlere Canine Distemperin doğru klinik tanısının yapılmasına yardımcı olabilir (109).

Canlı organizmada inflamasyon ve hemostaz birbirine yakından ilişkide iki mekanizmadır. Lökositler sitokinleri, özellikle tümör nekrozu olan TNF- α , interlöykin-1 ve interlöykin-6'yı serbest bırakır ki bunlar DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon)'in patofizyolojik başlatıcılarıdır. Enfeksiyon sonucu üretilen moleküller ve hücrel etkileşim, trombin oluşumunu arttırır, doğal antikoagülanları bastırır ve fibrinolizi inhibe eder. Hemostazın lokalizasyonunun ve yaygın mikrovasküler trombozun kaybına yol açar. Sitokinler mikrovasküler endotele zarar verir ve Doku Faktörünün (TF) mononükleer, endotel ve tümör hücrelerinin üzerine TF-fVIIa yolağını aktive ederek ekspresyonunu tetikler. Trombositler ayrıca lökositlerin salgıladığı

Trombosit Aktive Edici Faktör (TAF) tarafından aktive edilir. Antitrombin (AT) plazma seviyeleri; tüketim, nötrofil elastaz tarafından ve hepatik sentezindeki bozulma nedeniyle azaltılır. Protein C yolağının inflamasyon tarafından en olumsuz şekilde etkilenmiş olduğu görülmektedir. İnflamatuvar sitokinler ayrıca fibrinolizin esas inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) üretilmesini arttırır. Böylece fibrinolitik sistem koagülasyonun maksimum aktivasyonu sırasında büyük ölçüde bastırılır. AT ve APC'nin azaltılmış antienflamatuvar aktiviteleri sadece kontrol edilmemiş pıhtılaşma ile sonuçlanmaz, aynı zamanda inflamasyonun karşı gelinemeyen yükselmesi ile de sonuçlanır.

2.16.2 Laboratuvar Testleri

Yaygın veya dissosiyе damar içi pıhtılaşma bozuklukları, ilişkili herhangi bir hastalık süreci olan bütün hastalarda düşünölmelidir. Pıhtılaşma testleri erken dönemde ve tekrarlayan biçimde yapılmalıdır. Bireysel olarak, çoğu hemostatik testler DIC için nispeten duyarlıdır, ancak spesifik değildir. Kedilerdeki D-dimer için bir istisna olarak bu tahlillerin bu türde hassas gibi görünmediğidir. Ancak bir çalışmada, organ patolojilerinin saptanmasında ve yaklaşımakta olan hemostatik anormalliklerin öngörölmesinde yararlı olabilecekleri ileri sürmüştür. Test özgünlük eksikliği göz önüne alındığında testlerin klinik bulgular ışığında ve birlikte değerdendirilmesi en iyi yoldur. Hayvanlarda DIC tanısı için ne bir altın standart ne de fikir birliği vardır. Çoğu veteriner yayınları, DIC'yi tetikleyebilecek altta yatan bir durumun varlığına dayanarak teşhis koymuştur. Örneğın aşağıdaki anomalilerden 3 veya daha fazlasının olması DIC'yi desteklemektedir. Bunlar Trombositopeni, PT ve/veya aPTT değerdlerinde uzama, yükselmiş FDP'ler veya D-dimer, hipofibrinojenemi, azaltılmış AT aktivitesi ve /veya kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasıdır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneğı (ISTH), insan hastaları için tanı skorlama algoritmasını önermektedir. Hastanın DIC ile ilişkili olduğı bilinen bir hastalığı varsa rutin hemostatik testler yapılır. Test sonuçlarının herbiri anormallik boyutuna göre 0 dan 3 e kadar skorlandırılır eğer kümülatif değerd 5 veya daha büyük ise tablonun belirgin biçimde DIC ile uyumlu olduğı kabul edilir. DIC'in dinamik yapısı göz önüne alındığında riskli hastalarda algoritmanın günlük olarak tekrar edilmesi önerilir. Yoğun bakımda bulunan hastalarda bu puanlama sisteminin ileriye dönük olarak değerdendirilmesi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca artan bir DIC skoru ile mortalite arasında güçlü bir

korelasyon olduğunu göstermiştir. Benzer bir puanlama sistemi de Veteriner Hekimliğinde geliştirilmiş ve DIC ile ilişkili koşullardaki köpeklerde değerlendirilmiştir. Bu model PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer skoruna dayandırılarak kurulmuş olup, iyi bir duyarlılık ve özgüllük gösterdiği kanıtlanmıştır (pozitif ve negatif tahmini değerler yaklaşık % 80'dir). Köpek ve kedilerdeki DIC ile ilişkili viral enfeksiyonlar; Enfeksiyöz Hepatitis, Distemper, Parvovirus, Feline İnfeksiyöz Peritonitis ve Feline Panleukopenia'dır.

2.16.3. D-Dimer Nedir?

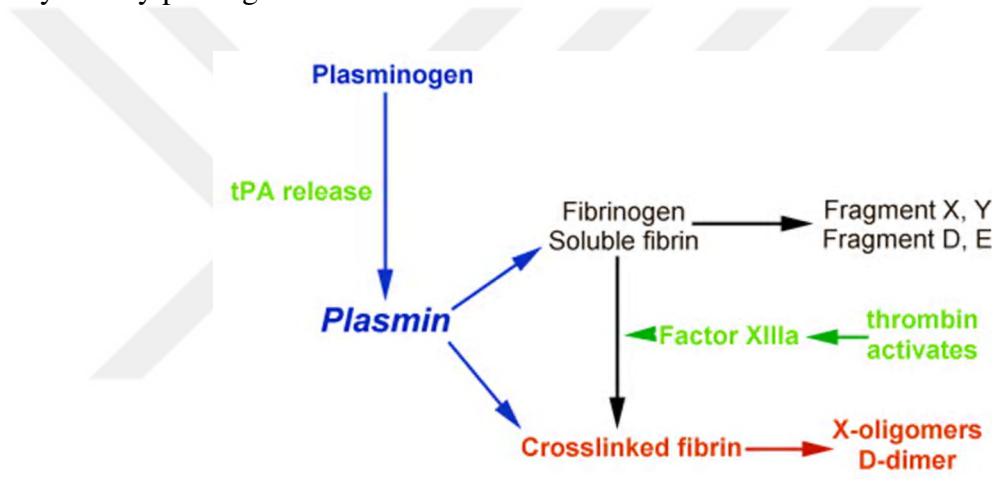
D-dimer pıhtı oluşumu ve fibrinoliz ile arttırılabilen fibrin çapraz bağlı bir parçalanma ürünüdür. D-dimer konsantrasyonlarındaki artışların DIC, tromboembolik hastalıklı, iç kanamalı, neoplazili, böbrek hastalıklı, karaciğer hastalıklı köpeklerde ve cerrahi sonrası varlığı belgelenmiştir. Bununla birlikte Pulmoner Emboli (PE) ile köpeklerde artan D-dimer konsantrasyonu düşük özgüllük nedeniyle tek başına pıhtı oluşumunu doğrulama için yeterli değildir (110,111). Fakat İnsanlarda D-dimer konsantrasyonunun düşük olması Pulmoner Emboliyi dışlamak için kullanılan önemli bir veri olarak halen değerlendirilmektedir.

Sistemik ve tromboembolik hastalıklı köpeklerde yapılan bir çalışmada ise D-dimer konsantrasyonunun lateks aglütinasyonu ile ölçümü sonucunda 500 ng/ml'nin altında olduğu ve tromboembolizmin ayırt edilmesinde % 100 sensitiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (111).

Hemostaz sırasında vasküler yaralanmaya yanıt olarak pıhtılaşma sistemi tarafından fibrin oluşumu fibrinolitik sistem tarafından pıhtının yıkılmasını ile dengelenir. D-dimer fibrinolitik yol ile aktive olan bir enzim olan plasmin üretimi olduğunda üretilen birkaç parçadan biridir, pıhtıları yıkımlamak için fibrini parçalamaktadır.

Pıhtı oluştuğunda faktör XIII tarafından çapraz bağlanmış iki kovalent bağlı fibrin D alanından oluşur. Bu parça koagülasyon oluşum aşamalarında trombin ürettiğini doğrulamak için yapılan D-dimer analizlerinde monoklonal antikorlar tarafından hedef alınabilen benzersiz epitoplar oluşturur. Trombin fibrinojeni çözünebilen bir fibrin monomerine çevirir. Bu monomer daha sonra spontan olarak çözünebilen fibrin polimer formuna polimerize olur. Trombin aynı zamanda Ca varlığında faktör XIII'ü de aktive eder fibrin polimerlerinin çapraz bağlarını kurar, çapraz bağlı fibrinleri üretir.

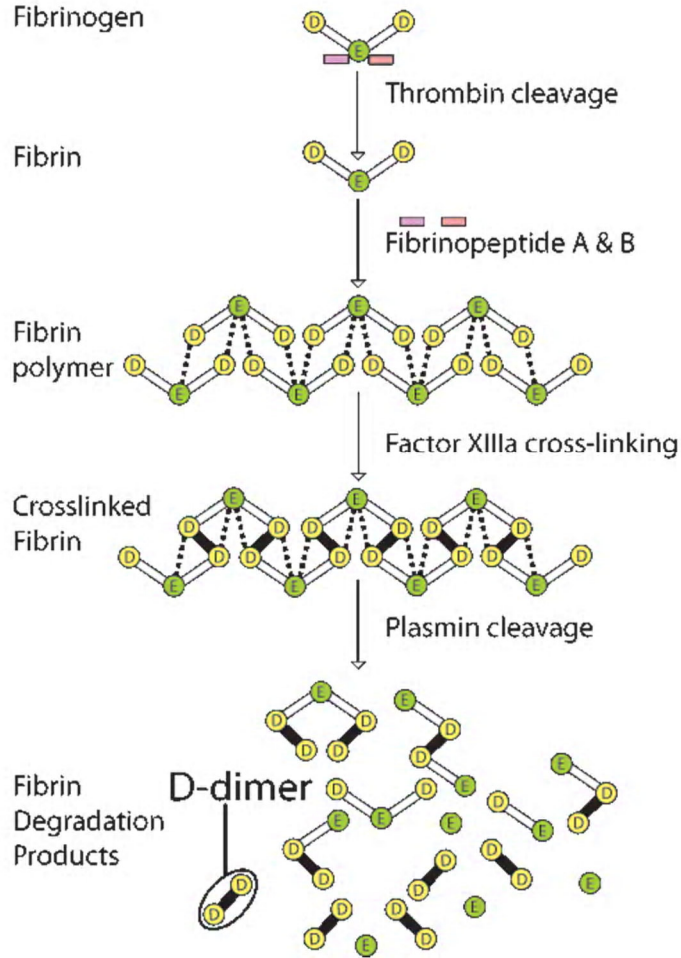
Fibrinojenin veya çözünebilen fibrinin plazmin tarafından bölünmesi geleneksel olarak fibrin yıkımlanma ürünlerinden (FDP) fragmentler X, Y, D ve E'yi üretir. Çapraz bağlı fibrinlerin plasmin tarafından bölünmesi çeşitli moleküler ağırlıklarda olan ve X-oligomerleri olarak adlandırılan farklı yıkımlanma ürünlerini üretir (Şekil 2.1). D-dimer faktör XIIIa aracılı fibrin çapraz bağlanması ile üretilen spesifik bir neoantijendir ve plazmin çapraz bağlanmış fibrin parçaladıktan sonra serbest kalarak immünolojik tabanlı tahliller ile tespit edilmesine imkan sunar. Burada plazmin her ne kadar D-dimer'ı ortaya çıkaran başlıca proteolitik bir enzim olsa da; nötrofiller tarafından salınan diğer proteolitik enzimler de D-dimer'ın açığa çıkmasında çapraz bağlı fibrinleri yıkımlayıp etki gösterirler.



Şekil 2.1: D-dimer üretim süreci

Sonuçta; D-dimer'ın fibrinolizis için FDP'lerden çok daha fazla spesifik olduğu görülmüştür. Bu biyolojik belirtecin oluşumu faktör XIII'ü aktive etmek için çapraz bağlı fibrini üreten trombinin etkisini ve plazmin tarafından bu fibrinin ayrılmasını gerektirir. Buna karşın geleneksel FDP testleri fibrinojen (fibrinojenoliz) ve fibrin (fibrinoliz) üzerindeki plazmin aksiyonunu ayırt edemez; bu nedenle pıhtı mevcut olmadığı durumlarda da plazminin fibrinojeni parçalaması nedeniyle FDP'ler yükseltilebilir (Şekil 2.2).

Generation of D-dimer from cross-linked fibrin



Şekil 2.2: D-Dimer ve diğer FDP'lerin üretimi

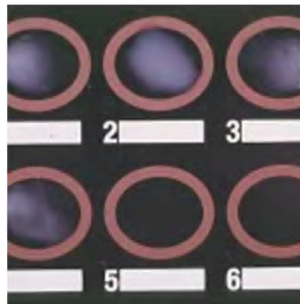
D-dimer, insan D-dimer epitopuna özgü monoklonal antikorları kullanan testler ile insanlarda tespit edilebilmiştir. Bu monoklonal antikorlardan bazıları bazı hayvan türleri ile çapraz reaksiyona girer ve Veteriner Hekimliğinde de bir takım hastalıkların izlenmesinde kullanılabilmektedir. Bazı D-dimer lateks aglütinasyon testleri köpek, kedi ve atta doğrulanmıştır. Test FDP testlerine benzer şekilde yürütülür. Ancak numune seyreltilmemiş olarak (pozitif veya negatif bir sonuç elde etmek için) analiz edilebilir veya yarı kantitatif D-dimer değer elde etmek için seri olarak seyreltilebilir. Yarı niceliksel bir D-dimer sonuç elde etmek daha iyidir. Çünkü daha yüksek değerler trombembolik durumlar için daha spesifik olabilmektedir.

Normal köpeklerin ve kedilerin D-dimer değerleri < 250 ng/ml iken çoğu sağlıklı atın D-dimer değerleri < 500 ng/ml'dir (ancak D-dimer atta 1000 ng/ml kadar yüksek olabilir).

D-dimer tahlillerinin klinik tıpta rolü zaman içerisinde gelişmiştir. D-dimer tahlilleri ilk kez 1970'lerde tanıtıldığında öncelikle yaygın damar içi pıhtılaşmanın kanıtı, mikrodamarlardaki pıhtının hızlı değişimini ve yıkılmasını teşvik eden durumu kontrol etmek için kullanılmıştır. Bu birinci nesil testler hem fibrinojen hem de fibrinojen yıkılma ürünlerini tespit etmiş ve bu nedenle diğer testlere göre daha çok ön plana çıkmıştır (Şekil 2.3).

2.17.4 Artmış D-dimer Düzeyleri

D-dimer tromboz ve fibrinoliz gibi çapraz bağlı fibrin yapısını oluşturmak ve fibrinoliziste trombus aktivasyonunun olduğu her durumda artış göstermektedir. Prototipik tromboembolik hastalık tablosu DIC'tir. Bu bozuklukta D-dimer düzeylerinin sıklıkla yüksek belirlendiği görülmektedir. Aslında D-dimer DIC için oldukça duyarlı bir parametredir ve DIC'nin erken dönemlerinde PT ve aPTT gibi diğer herhangi bir diğer pıhtılaşma faktörleri yükselmeye başlamadan önce düzeyi artabilmektedir. Buna rağmen çapraz bağlı fibrin formasyonuna ve yıkılmasına neden olan herhangi bir bozukluk D-dimer düzeylerini de yükseltebilir. Yani D-dimer DIC için spesifik değildir. Aynı zamanda cerrahi yaraların iyileşmesi ile ilgili fizyolojik ve pulmoner tromboembolizm gibi herhangi bir nedenle oluşan tromboz ile ilişkili patolojik fibrinolizis durumlarında D-dimer düzey artışları söz konusudur.



Şekil 2.3: Bir lateks aglutinasyon D-dimer tahlili örneği.

Bu nedenle koagülasyon ve fibrinoliz sadece damar içi boşlukta şekillenen bir bozukluk olarak sınırlandırılmamalıdır. Fibrinojenin varlığında ekstra vazküler dokularda da Trombin aktive edilirse örneğin vücut boşluklarındaki proteinden zengin kanamalı efüzyonlar (eklem, göğüs boşluğu ve merkezi sinir sistemi gibi) olursa bu ekstravasküler alanlarda muhtemelen fibrin oluşabilir. Bu alanlar içerisindeki nötrofillerden plazminin aktivasyonu veya proteolitik enzimlerin salınımı çapraz bağlı

fibrini yıkımlayıp sıvı içerisine D-dimer salınımına yol açabilir. Daha sonra potansiyel olarak D-dimer kana geri emilir ve plazma D-dimer düzeylerinin yükselmesine neden olur.

2.17.5 D-Dimer Teşhis Cihazları ve Kullanım Amacı

Son zamanlara kadar D-dimer analizleri hızlı ve bireysel analiz işlemlerinin yetersizliği ve acil klinik uygulamalardaki ELISA yöntemlerinin uygun olmaması nedeni ile çok yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Bununla birlikte birkaç D-dimer ölçüm kitleri piyasada yer almaktadır. Genellikle LPIA100 assay system (LPIA Ace D-dimer, Dia-Iatron, Tokyo-Japan) gibi testler lateks aglütinasyon metodunu kullanmaktadır. Aynı ELISA metodları da geliştirilerek kullanıma girmiştir. Acil kliniklerde kullanılmadıkları için klinik kullanımdan daha çok araştırmalarda yer almaktadırlar. Takip eden dönemlerde D-dimer tahlillerinin performans özelliklerinde dramatik gelişmeler olmuştur ve dolayısıyla klinik yararlanımının daha çok akut tromboz alanına kaymasına yol açmıştır. Şu anda insan hekimliğindeki klinisyenler D-dimeri düzenli olarak alt ekstremitelerde Derin Ven Trombozu (DVT) veya akciğerlerde (pulmoner emboli) tromboz tanısını ekarte etmek için tanı algoritmasının bir parçası olarak kullanmaktadır. Fakat Veteriner Hekimlik alanında klinik tanıda henüz yeterince kullanıma girememiştir. Daha yakın zamanlarda ise, D-dimer hastalarda antikoagülanlar kesildiğinde tekrarlayan tromboz görülme olasılığı tahlillerini ayırtırmak için kullanılmıştır (112).

2.18 Türlerle Bağlı D-dimer Düzeylerinin Değerlendirilmesi

2.18.1 Köpek

D-dimer değerleri genellikle DIC dahil olmak üzere belgelenmiş tromboembolik hastalığı bulunan köpeklerde çok yüksektir (> 1000 ng/ml). Aslında D-dimer DIC'li köpeklerde fibrinolizin çok hassas bir göstergesi gibi gözükmektedir (bir çalışmada % 100 duyarlılık tespit edilmiştir). Bununla birlikte D-dimer DIC veya diğer trombotik hastalıklar için spesifik değildir. Köpeklerde neoplazi, inflamatuvar hastalık ve hemorajik efüzyonlara bağlı sekonder olarak D-dimer düzeylerinin yükselebileceği bildirilmiştir. Örneğin; Hemoperitoneum (hemorajik efüzyonlu köpeklerin çoğunda DIC'yi bağımsız olarak başlatabilen eş zamanlı hastalık süreçleri olmasına rağmen). Dolayısıyla D-dimer fizyolojik (yani cerrahi yara iyileşmesi ile bağlantılı) veya patolojik (hastalıkla ilişkili)

olup olmadığına bakılmaksızın fibrinolizi gösterir ve DIC için spesifik değildir. D-dimer beyin omurilik sıvısında (CSF) önceki kanamaların bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmadaki elde edilen sonuçlar kanamalı köpeklerde D-dimer değerlerinin arttığını ancak değerlerin hala bu testin yararlılığını sınırlayan lateks aglutinasyon testlerinin (< 250 ng/ml) tespit sınırının altında olduğunu göstermiştir.

2.18.2. Kedi

D-dimer aortik tromboemboliye yatkın kalp hastalığı olan kedilerde değerlendirilmiştir. Bununla birlikte D-dimer değerlerinin sağlıklı kontrol kedileri ile kardiyak hastalığı olan kediler arasında farklı olmadığı görülmüştür. Fakat kardiyak hastalığı olan kedilerde trombozu öngörme yararlılığına karşı tartışma ortaya konulmuştur. Kedilerde DIC ile ilişkili koşullarda D-dimer seviyeleri yüksek görülmüştür. Kedi enfeksiyöz peritonit virüsü enfeksiyonu ve kedilerin bazı hastalıklarında tromboz tespitinde D-dimer'in hala yararlı olabileceği düşünülmektedir.

2.18.3. At

D-dimer şiddetli kolikli atlarda plazmada artar ve altta yatan DIC varlığı için duyarlı bir tanısal testtir. Bazı çalışmalarda yüksek D-dimer'in prognostik açısından negatif bir gösterge olduğu da görülmüştür.

2.18.4. İnek

Farklı türlerdeki D-dimer analizleri üzerine yapılan araştırmalar ruminantlardaki çalışmalar ile devam etmektedir. Son yıllarda bu türlerin çeşitli hastalıklarında D-dimer düzeyleri belirlenmiştir. İlk olarak BVD-MD enfeksiyonu olan sığırlarda, sola deplasman olgularında, ishalli buzağılarda plazma konsantrasyonları ortaya konulurken, peritonitisli sığırların peritoneal sıvılarında da D-dimer düzeyleri ortaya konulmuştur. Son olarak Theileriozis enfekte ineklerde D-dimer düzeylerinin karakteristik özellikleri belirlenmiş ve teşhisteki önemi de vurgulanmıştır (18).

2.19. D-dimer Konsantrasyonunun Belirleyicileri

Organizmada her zaman düşük bir D-dimer seviyesi, az miktarlardaki fibrinojenin fizyolojik olarak fibrine dönüştürülmesi nedeniyle sağlıklı kişilerde saptanabilmektedir. D-dimer seviyeleri sağlıklı bireylerde yaş ile birlikte artar. Nüfus tabanlı bir çalışmada,

D-dimer için üst % 95'lik seviye 70 yaşın üzerindeki insanlarda; 50 yaşın altındaki insanlara göre 2,5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Akut ven tromboembolizisinin (VTE) neredeyse tüm vakalarında D-dimer seviyeleri artar. Ven tromboembolisine yol açan durumlar ise; gebelik, inflamasyon, kanser ve ameliyatlardır. Bu nedenle, yükselmiş D-dimer VTE için özel bir test değildir. VTE'li hastalar arasında D-dimer düzeyleri pıhtı yükü, ölçüm zamanlaması ve tedavinin başlamasıyla değişir. Teyit edilmiş Pulmoner Embolisi (PE) bulunan hastalar arasında daha büyük emboli bulunanlar da yüksek D-dimer seviyesi gözlenmiştir. Örneğin daha küçük trombozlu hastalar ile karşılaştırıldığında bunlar akciğer hacminin yüzde 50 sinden fazlasını kaplamaktadır. D-dimer seviyeleri VTE semptomlarının süresi arttıkça düşer. Yedi günden fazla semptomları olan Derin Ven Tromboz (DVT)'lu hastalarda D-dimer konsantrasyonları DVT'li ve semptom süreleri daha kısa olan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. D-dimer seviyeleri, heparin, düşük molekül ağırlıklı Heparin, vitamin K antagonistleri ile tedavinin başlangıcından sonra da hızla düşmektedir. Heparin tedavisi ile D-dimer düzeyleri 24 saat içinde yaklaşık % 25 düşmektedir.

2.20 Köpeklerde D-Dimer Konsantrasyonlarının Önemi

Fibrin üretimi ile liziz arasındaki denge bu dengenin trombüs boyutunu ve bunun ardından gelişen yıkımlanmayı belirlediği için oldukça önemlidir. Çözünmeyen fibrin, plazmin tarafından, çapraz-bağ ilişkili bozulma ürünleri de dahil olmak üzere bir dizi ürüne ayrılır; bunlardan biri de D-dimer'dir. Plazma D-dimer konsantrasyonunun artması, oluşumun arttığına ve dolayısıyla fibrinin bozunumuna işaret eder (99). Artmış plazma D-dimer konsantrasyonunun, tromboembolik hastalık ve DIC olan köpeklerin identifikasyonunda yararlı olduğu gösterilmiştir (96,97,100,101). Bu koşulların kritik durumda olan hasta köpeklerde erken dönemde farkedilmesinin ardından antitrombotik tedavinin başlatılmasıyla sözkonusu hastalarda mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (102). Köpeklerde kullanım için birçok test geçerlilik kazanmıştır: Bunlar; lateks aglutinasyonu (101,103,104), immünoturbidimetrik (101,105,106) ve immünokromatografik (96) metodolojileri kapsamaktadır. Köpeklerde TE/DIC teşhisi için D-dimer testinin spesifikliği sadece dört çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalar, immünoturbidimetrik (Tina-quant [a] D-dimer, Boehringer Mannheim) (106,107) veya lateks aglutinasyonu (Accuclot, D-dimer, Sigma Chemical Co.) (97,99)

yöntemlerini kullanmışlardır. Son zamanlarda immunometrik Pointof-Care NycoCard D-dimer test (AXISSHEILD PoC AS) klinik olarak sağlıklı hayvanlar da (108,109) ve kronik konjestif kalp yetmezliği olan köpeklerde (110) kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu testin TE/DIC'li köpekler için kullanılmasıyla ilgili yayınlanmış bilgiler mevcut değildir.

Stokol ve ark. (101) Köpeklerde DIC durumlarında D-dimer konsantrasyonları analizlerinin sensitivite ve spesifitelerini belirlemeyi amaçladıkları bir çalışma yapmışlardır. Ayrıca bu çalışmada serum ve plazma fibrin-fibrinojen yıkımlanma ürünü (FDP) analizlerinden elde edilen sonuçları sağlıklı köpeklerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 20 DIC'li köpek ve 30 tane de sağlıklı köpek kullanmışlardır. Çalışmada semikantitatif ve kantitatif D-dimer konsantrasyonları sırasıyla lateks aglütinasyon ve immünoturbidometrik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Fibrin-fibrinojen yıkımlanma ürünleri ise lateks-aglutinasyonu kullanılarak ölçülmüştür. İmmünoturbidometrik D-dimer konsantrasyon testi için bir referans aralığı oluşturulmuştur. Sensitivite ve spesifiteleri ise iki eşik değer konsantrasyonlarında sırasıyla (0.30 mikrogram/ml ve 0.39 mikrogram/ml) belirlenmiştir. İmmünoturbidometrik D-dimer konsantrasyon tahlili için referans aralığı 0.08 ila 0.39 mikrogram/ml bulunmuştur. Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olan köpeklerdeki medyan konsantrasyonlarının sağlıklı köpeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Lateks-aglütinasyon D-dimer, serum ve plazma FDP testlerinin benzer sensitivite (% 85-100) ve spesifiteye (% 90-100) sahip olduğunu göstermişlerdir. İmmünoturbidometrik analizler 0.30 mikrogram/ml cutoff düzeyinde daha düşük spesifite (% 77) ve 0.39 mikrogram / ml cutoff düzeyinde daha düşük sensitivite (% 65) ihtiva etmiştir. Bu çalışma ile D-dimer konsantrasyonlarının lateks aglutinasyonu ile ölçülmesi köpeklerde DIC için duyarlı ve spesifik bir destekleyici test olduğu değerlendirilmiştir. DIC dışındaki sistemik hastalığı olan köpeklerde D-dimer konsantrasyonlarının özgüllüğü belirlenmemiştir. Bu nedenle köpeklerde DIC'nin teşhisi için destekleyici testler olarak FDP ve D-dimer testleri eşzamanlı yapılması tavsiye edilmiştir.

Bu tez çalışmasında yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak köpeklerde yaygın gözlenen ve zaman zaman ölümcül olabilen viral bir enfeksiyona bağlı D-dimer düzeylerinin hastalığın patogenezi ve prognozunda etkili bir parametre olup olamayacağı

araştırılmıştır. Özellikle virüsün alınması ve viremi dönemini takiben başlıca mononükleer hücreler içerisinde taşınması ve bölgesel virüs salınımları ile bu bölgelerdeki epitelial hücrelere ve endotelial hücrelere yayılmasının söz konusu olması nedeniyle (32) pıhtılaşma bozukluklarının, dolayısıyla D-dimer düzeylerinin etkilenebileceği düşünülmüştür. Ayrıca bir çalışmada Canine Distemper Virüsü ile deneysel enfekte edilen 5 adet köpekte hematolojik parametreler analiz edilmiştir. Elde edilen değerler aynı özelliklerdeki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Buna göre toplam RBC sayısı, PCV ve koagülasyon zamanlarının distemperli köpeklerde sağlıklılara oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre CDV'den etkilenen köpeklerde anemi ve immunsupresyon tablosu şekillendiği görülmüştür (111). Dolayısıyla pıhtılaşma parametrelerindeki değişimlerin D-dimer gibi daha hassas biyolojik belirteçlerle ortaya konulması bu projenin başlıca konusunu teşkil etmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje, CDV ile doğal olarak enfekte olan köpeklerden oluşturulan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında ki pıhtılaşma profilleri ve D-Dimer düzeylerinin karşılaştırılmasını ve ayrıca CDV enfeksiyonunun prognozunda D-Dimer'in bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlenmesi amacıyla planlandı. Proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2016-6562 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmalara başlanabilmesi için gerekli Etik Kurul Onayı Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 13.05.2015 tarih ve 15/82 karar no ile alınmıştır.

3.1 Hayvan Materyali

Çalışmaya dahil edilen köpekler çalışma sırası süreci ve sonrasında İstanbul Büyükşehir Belediyesine bağlı geçici hayvan bakımevi birimlerinde bakılan çeşitli ırklardaki köpeklerden oluşturulmuştur. Hayvan başına düşen minimum barınma alanı 4 metrekare olup, birimlerde görev yapan Veteriner Hekimler tarafından sağlık kontrolleri düzenli olarak yapılmıştır.

Kafeslerinin temizliği görevli personellerce düzenli olarak yapılmış ve kafeslerin dezenfeksiyonu etkin bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Köpeklerin beslenmeleri de kuru mama/konserve mama ve gerekli durumlarda gıda takviyesi kullanılarak yapılmıştır.

Köpeklerde Canin Distemper Virüsü'nün neden olduğu ve Gençlik Hastalığı olarak bilinen Distemper'in genel klinik belirtilerinden olan, sinirsel ve sinirsel olmayan belirtilerden anoreksi, nazal akıntı, oküler akıntı, ateş, öksürük, kusma, ishal ve özellikle ayak tabanlarının derisinde sertleşme, akut hastalıklarda korioretinitis, kronik hastalıklarda ise retinal hiperreflektivite ile sinirsel belirtilerden akut hastalıklarda ağız hareketleri (bilinçsiz) veya diğer nöbetler, dönme, kas hareketleri, subakut hastalıkta kas titremeleri ve diğer sinirsel belirtiler, kronik hastalıkta multifokal ensefalitis, ilerleyen

biçimde arka bacaklarda ataksi ve zayıflık, kafa tremorları, kranial sinir bozuklukları görülen köpekler bu çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışma grubu Canine Distemperin klinik belirtilerini gösteren, laboratuvar bulgularında (hematolojik analizlerde) lenfopeni oluşan ve konjuktival veya solunum epiteli smearları ile ticari Distemper kiti (SensPERT One step rapid test kit, CDV Ag kit, VetAll Laboratories 303-306 Samsung Techno Valley, 140, Tongil-ro, Deogyang-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 412-090 KOREA) sonucu pozitif belirlenen 1 yaş altı çeşitli ırklardaki 20 köpekten oluşturulmuştur.

Kontrol grubu ise 1 yaş altındaki erkek ve dişi tamamen sağlıklı ve aşı ya da kontrol amacıyla getirilen çeşitli ırklardaki 11 adet köpekten oluşturulmuş ve sağlık kontrolü amacıyla toplanan kan örnekleri bu çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmişlerdir.

Distemper grubunda (çalışma grubu) tedavi uygulamalarından önce, kontrol grubunda ise sağlık kontrolünden sonra Hematolojik, Biyokimya ve Koagülasyon parametrelerinin analizleri için her bir köpekten yöntemine uygun olarak Vena cephalica antebrachii veya Vena jugularis'ten kan örnekleri alındı. Hematolojik analizler için alınan kan örnekleri K₃EDTA'lı tüplere, biyokimya analizleri için alınan kan örnekleri jelli katkısız tüplere, Koagülasyon parametreleri analizi için alınan kan örnekleri vakumlu Na-Sitrathlı tüplere konuldu.

Distemper teşhisi konulan tüm köpekler tedavi altına alındı. Hasta köpeklere tedavi amacıyla aşağıdaki tedavi prosedürü uygulandı.

- a) İntravenöz sıvı tedavisi amacıyla kristaloid izotonik parenteral solüsyonlar (sodyum klorür % 0.9 ve laktatlı ringer) kullanılmıştır.
- b) Sekonder enfeksiyonların kontrolü amacıyla Ampisilin-Sulbaktam (25mg/kg günde 2 kez İV) veya Seftriakson (30mg/kg günde 2 kez İV) kullanılmış olup bazı hastalara ek olarak metronidazol serum (15mg/kg İV günde 2 kez) uygulanmıştır.
- c) Antienflamatuvar olarak Prednisolon asetat (1 ve 2. gün 4 mg/kg, 3. ve 4. gün 2mg/kg, 5 ve 6. gün 1 mg/kg günde 1 kez İV) veya Metamizol sodyum (75mg/kg günde 1 kez İV)
- d) Vitamin desteği olarak B vitamin kompleksi (1-5 ml günde birkez İM) ve C vitamini (0.3 ml /5 kg İV günde 1 kez) uygulanmıştır.

- e) İmmunomodülatör etki oluşturmak amacıyla Zylexis (0, 3 ve 5. günlerde 1 flakon SC) ve İmmunex kapsül (1 kapsül ağız yoluyla 10 gün boyunca)
- f) Besin ihtiyacı ve enerji gereksiniminin karşılanması Hill's a/d konserve mama, Oralade elektrolit destekleyici sıvı ve Dekstroz % 5 İV yolla uygulanarak sağlanmıştır.

Tedavi süresi esansında ölen köpekler ayrıca kaydedilmiş ve böylece hasta köpek grubu hasta olup yaşayan köpekler ve hasta olup ölen köpekler olarak iki gruba ayrılmışlardır.

3.2. Hematolojik Analizler

Hematolojik analizler için K₃EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden, kandaki eritrosit sayısı (RBC), hematokrit değeri (HCT), hemoglobin (HGB) konsantrasyonu Ortalama eritrosit hacmi (MCV), Eritrosit dağılım değişikliği (RDW), Ortalama hemoglobin hacmi (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) lökosit sayısı (WBC), granülosit sayısı ve yüzdesi, lenfosit/monosit sayısı ve yüzdesi eozinofil yüzdesi, platelet sayısı (PLT), (MPV), (PDW) ve (PCT) gibi Hematolojik parametreler İstanbul Büyükşehir Belediyesi Veteriner Hizmetleri laboratuvarında bulunan veteriner hematoloji cihazı (Mindray BC 2800 vet) ile belirlendi.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için antikoagülanatsız jelli tüplere alınan kan örnekleri santrifüj cihazı (Hettich ROTOFIX 32 A) ile 3500 devir/dk'da 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örneklerinden; AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), GGT (U/L), ÜRE (mg/dL), KREATİNİN (mg/dL), TOTAL PROTEİN (g/dl), ALBÜMİN (g/dL) FOSFOR (mg/dL) parametrelerinin analizleri özel ve ruhsatlı bir Veteriner Teşhis Laboratuvarından hizmet alımı ile yaptırıldı. Bu analizler, ticari Spinreact kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle PRESTIGE 24İ Otomatik Analizör kullanılarak yapıldı.

3.4. Pıhtılaşma Faktörleri Analizleri

Koagülasyon parametrelerinin analizleri için Na-sitratlı (% 3.2) tüplere alınan kan örnekleri 4000 devir/dk santrifüj cihazı ile (Hettich ROTOFIX 32 A) 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları çıkarıldı. Elde edilen plazmalar ölçümler yapılmaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Plazma örnekleri 2 gün içerisinde laboratuvara buz kalıpları içerisinde analiz için gönderildi.

Koagulasyon parametrelerinin analizleri için -20 °C'de muhafaza edilen plazmalar etüvde çözündürüldükten sonra Koagulasyon parametrelerinden Fibrinojen, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), Protrombin Zamanı Uluslararası Düzeltme Oranı (PT INR) ve Protrombin Zamanı Saniye (PT SEC) COATRON M4 cihazında Koagulometrik yöntemle analiz edildi.

3.5. D-Dimer Analizleri

D-dimer testi bir fluorescence immunochromatographic analiz sisteminde D-dimer (FINECARETM FIA METER) 0.4 mg/l eşik değeri düzeyinde analiz edildi. Analizör üzerinde bu test valide edilmiştir.

PT, aPTT, Fibrinojen ve D-Dimer düzeylerinin analizi Özel ve ruhsatlı bir Veteriner Teşhis Laboratuvarından hizmet alımı ile yaptırıldı.



Şekil 3.1: D-dimer analizlerinin gerçekleştirildiği cihaz

3.6. İstatistik Analizler

Bu çalışmada istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arası karşılaştırmalarda İndependent t test ve Mann Whitney U testi; ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmada ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey ve Dunn Bonferroni kullanıldı. Veriler <https://www.r-project.org/> ve www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/ yazılımları ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Veriler tabloda parametrik dağılım olanlar için $\bar{x} \pm Ss$ ve nonparametrik veriler için Med (Min-Max) olarak kaydedildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Muayene Bulguları

Distemperli köpeklerde elde edilen klinik muayene bulguları incelendiğinde vücut ısısı değerlerinin ortalama 37 ± 4.2 °C, solunum sayısının ortalama 37.9 ± 9.4 adet/dk ve pulzasyonun ise ortalama 126 ± 37.7 adet/dk olduğu görülmüştür.

Distemperli köpeklerde çoğunlukla purulent olmak üzere seröz burun akıntısı belirlenmiştir. Ayrıca 6 köpekte belirgin anoreksi, 2 köpekte kanlı olmak üzere 4 köpekte ishal, 3 köpekte kusma, 4 köpekte keratit, 2 köpekte tonik/klonik spazm, 4 köpekte abdominal ağrı, 7 köpekte dehidrasyon, 5 köpekte gözlerde çapaklanma, 2 köpekte hırıltılı solunum, 3 köpekte dispne, 1 köpekte myalji ve 1 köpekte de ayak tabanlarında hiperkeratozis belirtileri olmak üzere klinik belirtiler dağılım göstermiştir. Bu vakaların genel değerlendirilmesinde ağırlıklı olarak solunum ve sindirim sistemine ait belirtilerin sinir sistemi belirtilerine göre daha yoğun olduğu gözlenmiştir (Resim 4.1-5).



Resim 4.1. Heriki gözde çapaklanma, burun ucunda kabuklanma



Resim 4.2. Burun ucunda kabuklanma ve purulent burun akıntısı



Resim 4.3. Şiddetli gastroenteritise bağlı kanlı ishal



Resim 4.4. Bir köpekte belirgin keratitis



Resim 4.5. Bir köpekte ayak tabanlarında hiperkeratozis

4.2 Hematolojik Analiz Bulguları

Distemperli ve sağlıklı köpeklerden elde edilen nonparametrik hematolojik analiz bulguları Tablo 4.1’de, parametrik hematolojik analiz bulguları ise Tablo 4.2’de verilmiştir. Aynı tablolarda istatistikî önem dereceleri de gösterilmiştir. Hematoloji sonuçlarına göre iki ana grup arasında bazı parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Distemperli köpeklerde sağlıklı köpeklerden farklı olduğu belirlenen parametreler lenfosit, monosit, RBC, hemoglobin, PCV, eosinofil ve granulosit yüzde değerlerinde gözlenmiştir. Bu farklılıklar distemperli köpeklerde kontrol grubuna göre lenfosit, monosit, RBC, hemoglobin, PCV, eosinofil düzeylerinde istatistiki açıdan önemli oranda azalma ile ortaya çıkarken, sadece granülosit yüzdesi değerinde distemperli köpeklerde sağlıklılara göre artışla seyretmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarında nonparametrik dağılım gösteren hematolojik analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikler

PARAMETRELER	GRUPLAR		p Değeri
	KONTROL GRUBU (n=11) Med (Min-Max)	DİSTEMPER GRUBU (n=20) Med (Min-Max)	
WBC ($\times 10^9/L$)	13.1 (10.0-17.2)	12.4 (0.6-26.4)	0.846
LENFOSİT ($\times 10^9/L$)	3.9 (2.2-5.7)	1.6 (0.2-4.3)	0.001
MONOSİT ($\times 10^9/L$)	0.7 (0.4-0.8)	0.3 (0.0-0.8)	0.005
GRANULOSİT($\times 10^9/L$)	8.4 (7.3-11.9)	10.3 (0.4-22.5)	0.267
LENFOSİT %	27.1 (21.6-40.2)	12.5 (5.0-32.0)	0.000
MONOSİT %	5.4 (4.1-6.1)	2.8 (1.4-5.2)	0.000
RBC ($\times 10^{12}/L$)	6.1 (5.7-8.9)	4.8 (1.8-9.1)	0.000
HGB (g/dL)	13.1 (11.9-18.7)	9.6 (3.7-21.9)	0.001
HCT %	41.5 (37.5-55.9)	30.8 (12.8-63.9)	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	248.0 (110.0-550.0)	138.5 (13.0-761.0)	0.049
PCT(%)	0.2 (0.1-0.4)	0.1 (0.0-0.6)	0.120
EOS(%)	6.20 (2.80-9.80)	2.30 (1.00-8.20)	0.000

Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarında parametrik dağılım gösteren hematolojik analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri

PARAMETRELER	GRUPLAR		p Değeri
	KONTROL GRUBU (n=11) $\bar{x} \pm Ss$	DİSTEMPER GRUBU (n=20) $\bar{x} \pm Ss$	
GRANULOSİT %	66.2 $\pm$ 6.4	82.5 $\pm$ 7.5	0.000
MCV (fL)	67.4 $\pm$ 3.8	66.9 $\pm$ 3.08	0.729
MCH (pg)	21.3 $\pm$ 0.6	21.4 $\pm$ 1.5	0.821
MCHC (g/dL)	31.7 $\pm$ 1.1	32.1 $\pm$ 1.3	0.518
RDW (%)	13.8 $\pm$ 1.0	14.4 $\pm$ 1.5	0.364
MPV (fL)	8.3 $\pm$ 0.6	9.09 $\pm$ 1.5	0.150
PDW	16.6 $\pm$ 0.9	17.0 $\pm$ 0.9	0.341

Distemperli köpeklerin tedavi sonrası hayatta kalanları, tedavi sonrası ölen köpekler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik hematolojik analiz bulguları Tablo 4.3'te, aynı grupların parametrik hematolojik analiz bulguları ise Tablo 4.4'te verildi. Buna göre yaşayan ve ölen köpekler arasında sadece trombosit ve MCH değerlerinde farklılık kaydedilmiş ve bu farklılık trombosit düzeylerinde ölen hasta grubunda, yaşayan hastalara ve kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan önemli oranda düşük bulundu ($p < 0.035$). MCH değeri ise sadece ölen hasta grubunda diğerlerine göre önemli oranda düşük belirlendi ($p < 0.045$).

Tablo 4.3. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol grubunun nonparametrik hematolojik analiz bulgularının tanımlayıcı istatistikleri

PARAMETRELER	YAŞAYAN HASTA GRUBU n=9 Med (Min-Max)	ÖLEN HASTA GRUBU n=11 Med (Min-Max)	KONTROL GRUBU n=11 Med (Min-Max)
WBC ($\times 10^9/L$)	11.0 (5.9-26.4) a	16.2 (0.6-25.8) a	13.1 (10.0-17.2) a
LENFOSİT ($\times 10^9/L$)	1.2 (0.3-4.2) a	2.1 (0.2-4.3) a	4.0 (2.2-5.7) b
MONOSİT ($\times 10^9/L$)	0.3 (0.1-0.8) a	0.5 (0.0-0.8) a	0.7 (0.4-0.8) b
GRANULOSİT($\times 10^9/L$)	9.6 (5.4-22.5)a	13.0 (0.4-22.2) a	8.4 (7.3-11.9) a
LENFOSİT %	9.7 (5.0-18.7) a	16.1 (7.6-32.0) a	27.1 (21.6-40.2)b
MONOSİT %	2.9 (1.5-4.7)a	2.7 (1.4-5.2) a	5.5 (4.1-6.1) b
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.8 (3.5-9.1) a	4.8 (1.9-8.5) a	6.2 (5.8-8.9)b
HGB (g/dL)	10.4 (7.0-21.9)a	9.4 (3.7-18.8) a	13.2 (11.9-18.7) b
HCT %	33.2 (22.2-63.9) a	30.8 (12.8-56.4) a	41.6 (37.5-55.9) b
PLT($\times 10^9/L$)	226.0 (56.0-761.0) a	69.0 (13.0-461.0) b	248.0 (110.0-550.0) a
PCT(%)	0.2 (0.1-0.6) a	0.1 (0.0-0.4) a	0.2 (0.1-0.4) a
EOS(%)	2.4 (1.2-3.7) a	2.1 (1.0-8.2) a	6.3 (2.8-9.8) b

a,b: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki farkı göstermektedir.

Tablo 4.4. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol grubunun parametrik hematolojik analiz bulgularının tanımlayıcı istatistikleri

PARAMETRELER	GRUPLAR x±Ss		
	YAŞAYAN HASTA (n=9) x±Ss	ÖLEN HASTA (n=11) x±Ss	KONTROL GRUBU (n=11) x±Ss
GRANULOSİT %	85.7±4.7 a	79.9±8.5 a	66.2±6.5 b
MCV (fL)	68.2±3.3 a	65.9±2.5 a	67.4±3.9 a
MCH (pg)	22.2±1.6 a	20.8±1.2 b	21.3±0.6 ab
MCHC (g/dL)	32.6±1.1 a	31.7±1.4 a	31.8±1.1 a
RDW (%)	14.1±1.8 a	14.6±1.3 a	13.9±1.0 a
MPV (fL)	9.5±1.0 a	8.8±1.8 a	8.4±0.7 a
PDW	16.9±0.9 a	17.1±0.8 a	16.7±0.9 a

a,b: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki farkı göstermektedir.

4.3. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Distemperli ve sağlıklı köpeklerden elde edilen nonparametrik biyokimyasal analiz bulguları Tablo 4.5'te, parametrik biyokimyasal analiz bulguları ise Tablo 4.6'da verildi. Aynı tablolarda istatistiki önem dereceleri de gösterildi. Biyokimyasal analiz sonuçlarına göre iki ana grup arasında bazı parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar belirlendi. Distemperli köpeklerde sağlıklı köpeklerden farklı olduğu belirlenen parametrelerin BUN, kreatinin, albumin, fosfor ve fibrinojen değerleri olduğu gözlemlendi. Bu farklılıklar Distemperli köpeklerde kontrol grubuna göre BUN, kreatinin ve albumin düzeylerinde istatistikî açıdan önemli oranda azalma ile ortaya çıkarken, fosfor ve fibrinojen düzeylerinde distemperli köpeklerde sağlıklılara göre artışla seyretti.

Tablo 4.5. Kontrol ve hasta gruplarında nonparametrik biyokimyasal analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri

PARAMETRELER	KONTROL GRUBU (n=11) Med (Min-Max)	DİSTEMPER GRUBU (n=20) Med (Min-Max)	p DEĞERİ
AST (U/L)	41.0 (23.0-49.0)	31.5 (16.0-196.0)	0.212
ALP (U/L)	256.0 (191.0-383.0)	155.5 (55.0-1156.0)	0.079
GGT (U/L)	3.0 (3.0-4.0)	3.0 (3.0-11.0)	0.145
ÜRE (mg/dL)	37.0 (27.0-50.0)	20.5 (7.0-151.0)	0.000
KREATİNİN (mg/dL)	0.8 (0.6-1.2)	0.4 (0.2-1.2)	0.040

Tablo 4.6. Kontrol ve hasta gruplarında parametrik biyokimyasal analiz bulguları için tanımlayıcı istatistikleri

PARAMETRELER	KONTROL GRUBU (n=11) $\bar{x} \pm Ss$	DİSTEMPER GRUBU (n=20) $\bar{x} \pm Ss$	p DEĞERİ
ALT (U/L)	26.6 $\pm$ 5.3	34.5 $\pm$ 43.2	0.555
TOTAL PROTEİN (g/dl)	5.2 $\pm$ 0.3	5.1 $\pm$ 1.2	0.859
ALBUMİN (g/dL)	2.9 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.4	0.031
FOSFOR (mg/dL)	3.6 $\pm$ 1.4	6.2 $\pm$ 1.4	0.000
FİBRİNOJEN mg/dl	203.5 $\pm$ 83.9	363.0 $\pm$ 166.7	0.006

Distemperli köpeklerin tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik Biyokimyasal analiz bulguları Tablo 4.7’de, aynı grupların parametrik Biyokimyasal analiz bulguları ise Tablo 4.8’de verildi. Buna göre yaşayan ve ölen köpekler arasında AST ve Fibrinojen değerlerinde farklılık kaydedilmiştir. Bu farklılık AST düzeylerinde ölen hasta grubunda, yaşayan hastalara

göre istatistiki açıdan önemli oranda yüksek bulundu ($p<0.035$). Fibrinojen değeri ise sadece yaşayan hastalarda kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek belirlendi ($p<0.028$).

Tablo 4.7. Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik Biyokimyasal analiz bulguları

PARAMETRELER	YAŞAYAN HASTA GRUBU (n=9) Med (Min-Max)	ÖLEN HASTA GRUBU (n=11) Med (Min-Max)	KONTROL GRUBU (n=11) Med (Min-Max)
AST (U/L)	29.0 (16.0-34.0) a	38.0 (24.0-196.0) b	41.0 (23.0-49.0) b
ALP (U/L)	139.0 (68.0-277.0) a	228.0 (55.0-1156.0) a	256.0 (191.0-383.0) a
GGT (U/L)	3.0 (3.0-6.0) a	4.0 (3.0-11.0) a	3.0 (3.0-4.0) a
ÜRE (mg/dL)	17.0 (7.0-26.0) a	21.0 (16.0-151.0) a	37.0 (27.0-50.0) b
KREATİNİN (mg/dL)	0.4 (0.2-1.0) a	0.6 (0.2-1.2) a	0.8 (0.6-1.2) a

a,b: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki farkı göstermektedir.

Tablo 4.8. Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun parametrik Biyokimyasal analiz bulguları

PARAMETRELER	YAŞAYAN HASTA GRUBU (n=9) $\bar{x} \pm Ss$	ÖLEN HASTA GRUBU (n=11) $\bar{x} \pm Ss$	KONTROL GRUBU (n=11) $\bar{x} \pm Ss$
ALT (U/L)	24.9 $\pm$ 4.4 a	42.4 $\pm$ 58.1 a	26.6 $\pm$ 5.3 a
TOTAL PROTEİN (g/dl)	5.6 $\pm$ 1.1 a	4.8 $\pm$ 1.1 a	5.2 $\pm$ 0.3 a
ALBUMİN (g/dL)	2.8 $\pm$ 0.3 a	2.5 $\pm$ 0.4 a	2.9 $\pm$ 0.3 ab
FOSFOR (mg/dL)	6.7 $\pm$ 1.5 a	5.7 $\pm$ 1.2 a	3.6 $\pm$ 1.4 b
FİBRİNOJEN (mg/dl)	417.3 $\pm$ 188.7 a	318.5 $\pm$ 139.5 ab	203.5 $\pm$ 83.9 b

a,b: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki farkı göstermektedir.

4.4. Pıhtılaşma Parametreleri Analizleri

Distemperli ve sağlıklı köpeklerden elde edilen nonparametrik pıhtılaşma parametre analizi bulguları Tablo 4.9.'da verildi. Aynı tablolarda istatistikî önem dereceleri de gösterildi. Pıhtılaşma parametreleri analizi sonuçlarına göre iki ana grup arasında D-dimer, aPTT ve Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar belirlendi. Bu farklılıklar Distemperli köpeklerde kontrol grubuna göre her üç parametrenin düzeylerinde istatistikî açıdan önemli oranda artış ile ortaya çıktı.

Tablo 4.9. Distemperli ve sağlıklı köpeklerin nonparametrik pıhtılaşma parametre analizleri

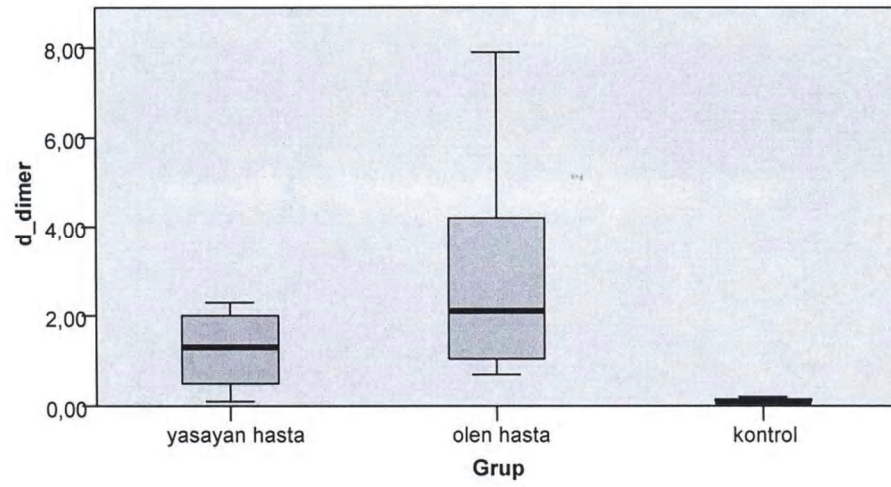
PARAMETRELER	KONTROL GRUBU (n=11) Med (Min-Max)	DİSTEMPER GRUBU (n=20) Med (Min-Max)	p Değeri
D-DİMER mg/l	0.1 (0.1-0.2)	1.6 (0.1-7.9)	0.000
APPT sn	3.0 (2.0-5.0)	16.0 (9.0-28.2)	0.000
PT sn	8.0 (5.0-13.0)	9.0 (6.0-37.0)	0.095
FİBRİNOJEN mg/dl	203.5±83.9	363.0±166.7	0.001

Distemperli köpeklerin tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik pıhtılaşma faktörleri analiz bulguları Tablo 4.10'da verildi. Buna göre yaşayan ve ölen köpekler arasında D-dimer ve aPTT değerlerinde istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık kaydedilmedi.

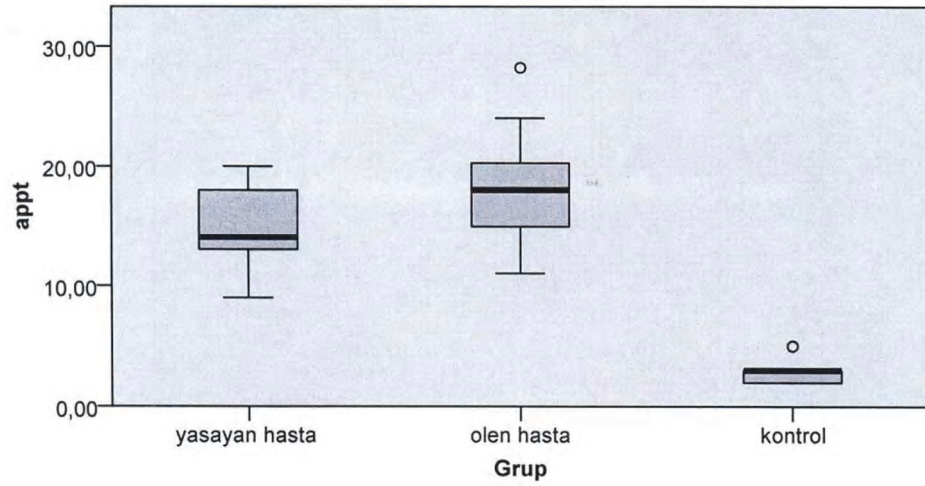
Tablo 4.10 Tedavi sonrası hayatta kalanlar, tedavi sonrası ölenler ve sağlıklı kontrol grubunun nonparametrik pıhtılaşma faktörleri analiz bulguları

PARAMETRELER	YAŞAYAN HASTA GRUBU (n=9) Med (Min-Max)	ÖLEN HASTA GRUBU (n=11) Med (Min-Max)	KONTROL GRUBU (n=11) Med (Min-Max)
D-DİMER mg/l	1.3 (0.1-2.3) a	2.1 (0.7-7.9) a	0.1 (0.1-0.2) b
APPT sn	14.0 (9.0-20.0) a	18.0 (11.0-28.2) a	3.0 (2.0-5.0) b
PT sn	9.0 (6.0-20.0) a	9.0 (7.0-37.0) a	8.0 (5.0-13.0) a
FİBRİNOJEN mg/dl	417.3±188.6	318.5±139.5	203.5±83.9

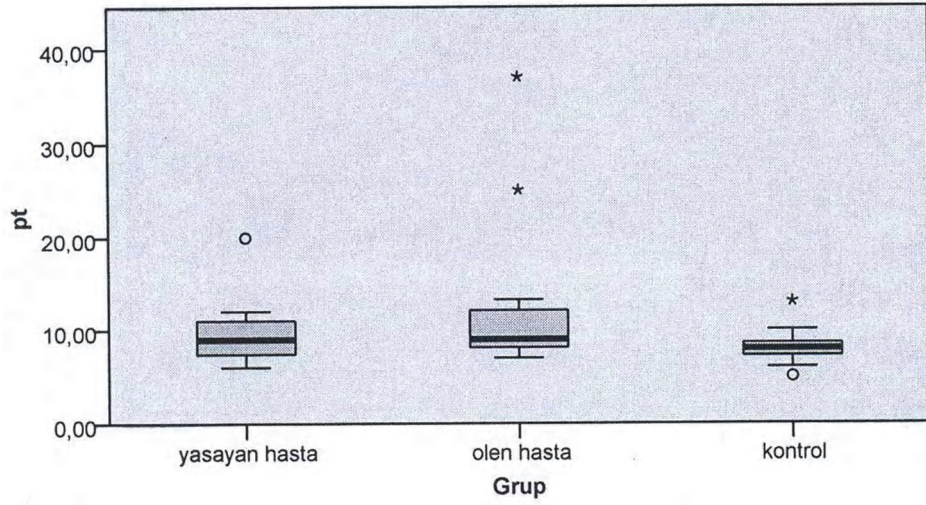
a,b: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki farkı göstermektedir.



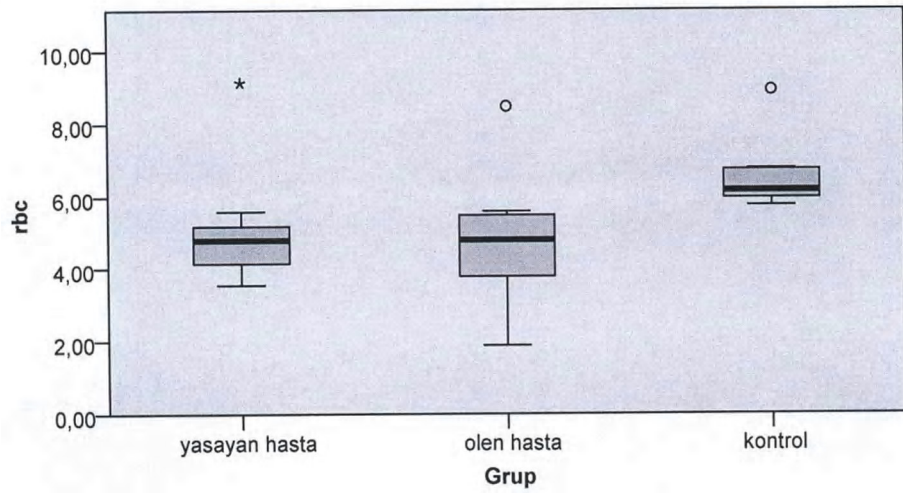
Şekil 4.1. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen D-dimer düzeylerinin grafik ile gösterimi



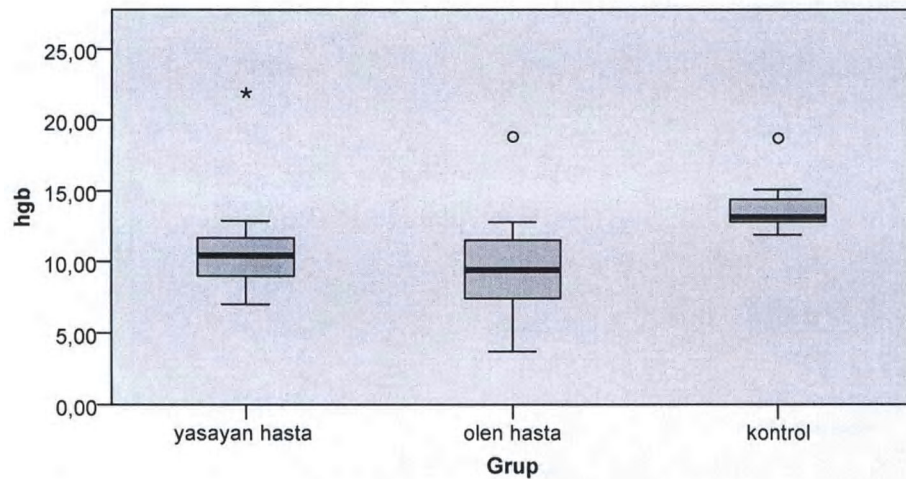
Şekil 4.2. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen aPTT düzeylerinin grafik ile gösterimi



Şekil 4.3. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen PT düzeylerinin grafik ile gösterimi



Şekil 4.4. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen RBC düzeylerinin grafik ile gösterimi



Şekil 4.5. Yaşayan hastalar, ölen hastalar ve kontrol gurubunda belirlenen HGB düzeylerinin grafik ile gösterimi

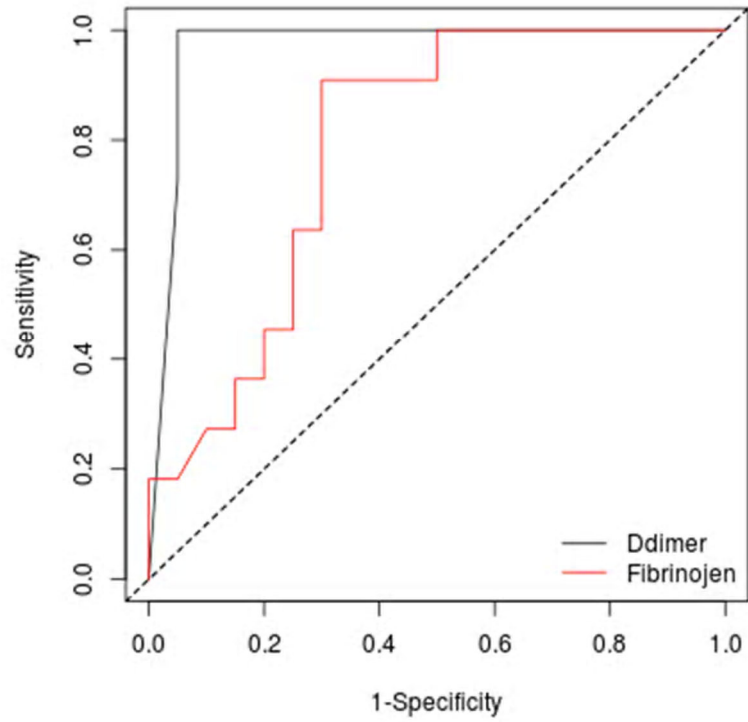
4.4.1. Pıhtılaşma Parametrelerinin ROC Analizi Bulguları

Marker	AUC	SE.AUC	LowerLimit	UpperLimit (*)	z	p-value
Ddimer	0.9681818	0.03201239	0.9054387	1.030925	14.625017	1.945216e-48
Fibrinojen	0.7886364	0.08168650	0.6285338	0.948739	3.533465	4.101507e-04
Marker	AUC	SE.AUC	LowerLimit	UpperLimit (*)	z	p-value

Marker1 (I)	Marker2 (J)	AUC(I)	AUC(J)	I - J	SE(I - J)	z	p-value
Ddimer	Fibrinojen	0.9682	0.7886	0.1795	0.0877	2.0464	0.0407
Marker1 (I)	Marker2 (J)	AUC(I)	AUC(J)	I - J	SE(I - J)	z	p-value

Şekil 4.6 D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin ROC analizi bulguları

D-dimer için AUC değeri 0.968 olarak belirlenirken, fibrinojen için 0.788 olarak tayin edilmiştir (Şekil 4.6). D-dimer düzeylerinin fibrinojene göre istatistikî açıdan daha anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.040$). Aşağıdaki grafikte bu farklılık ile her iki parametrenin özgüllük ve duyarlılık değerleri gösterilmektedir (Şekil 4.7)



Şekil 4.7 D-dimer ve fibrinojen için ROC grafiği

Table 1. Cut-off Results

Optimal cut-off method : Youden
 Optimal cut-off point : 0.4
 Optimal criterion : 0.95

Table 2. Performance Measures

	Value	Lower Limit	Upper Limit
Sensitivity :	0.950	0.751	0.999
Specificity :	1.000	0.715	NaN
Positive Predictive Value :	1.000	0.813	1.000
Negative Predictive Value :	0.917	0.636	NaN
Positive Likelihood Ratio :	Inf	NaN	Inf
Negative Likelihood Ratio :	0.050	0.007	0.338

Şekil 4.8 D-dimer için eşik değer parametreleri

Distemperli köpekler ile sağlıklıklardan elde edilen değerlerin analizinde D-dimer için eşik değerin 0.4 mg/l olduğu belirlenmiştir.

Table 1. Cut-off Results			

Optimal cut-off method : Youden			
Optimal cut-off point : 280			
Optimal criterion : 0.6090909			

Table 2. Performance Measures			

	Value	Lower Limit	Upper Limit

Sensitivity :	0.700	0.457	0.881
Specificity :	0.909	0.587	0.998
Positive Predictive Value :	0.933	0.666	0.978
Negative Predictive Value :	0.625	0.376	0.986
Positive Likelihood Ratio :	7.700	1.162	51.002
Negative Likelihood Ratio :	0.330	0.165	0.661

Şekil 4.9 Fibrinojen için eşik değer parametreleri

Distemperli köpekler ile sağlıklıklardan elde edilen değerlerin analizinde Fibrinojen için eşik değerin 280 mg/dl olduğu belirlenmiştir.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen bulgular Distemperli köpeklerde patogenezin anlaşılmasında koagülasyon parametrelerinden özellikle D-dimer konsantrasyonlarının da dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Söz konusu parametrenin Distemper gibi viral bir hastalıkta eşik değeri, spesifite ve sensitivitelerinin belirlenmesi ile D-dimer analizlerinin etkinlik düzeyleri ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir.

Daha önce Distemperli köpekler üzerinde yürütülen bazı çalışmalarda ve sepsisli köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda koagülasyon parametreleri ile birlikte FDP ve D-dimer analizleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda D-dimer düzeylerinin artabileceği ortaya konulmuştur (112). Fakat söz konusu çalışmalarda sadece D-dimer'in diagnostik bir parametre olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu parametrenin köpek distemperinde eşik değeri spesifite ve sensitivitesi de belirlenmemiştir. Bu parametrenin prognostik değerinin de araştırılması bu projedeki bir yeniliktir. Yukarıda belirtilen diğer farklılıkları nedeniyle çalışmanın özellikle Veteriner Hekimliğinde son zamanlarda daha detaylı incelenmesi nedeniyle, literatür verilere ve klinisyenlere yön verip önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

D-dimer düzeylerinin sağlıklı ve geniş köpek popülasyonlarında referans aralıklarının belirlendiği detaylı çalışmalar bulunmamaktadır. Sağlıklı hayvanlardaki veriler bu çalışmada da olduğu gibi sağlıklı kontrol gruplarından elde edilen verilerden oluşturulmuştur. Bu tez çalışmasında sağlıklı köpeklerden floresans immunokromatografik yöntemle elde edilen D-dimer düzeylerinin 0.1 mg/l (0.1-0.2 mg/l) olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlerin daha önceki çalışmalardan elde edilen düzeylere oldukça yakın olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol köpeklerinden

alınana veriler önceki bir çalışmada klinik olarak sağlıklı köpeklerdeki D-dimer konsantrasyonlarının aralığında (0.1-0.5 mg/l) bulunmuştur.

İmmunoturbidimetrik testlerle rapor edilen referans aralıklarının ise 0.02 ila 0.28 mg/l (112) ve 0 ile 0.88 aralığında ve ortalama 0.39 mg/l (101) olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte Sağlıklı köpekler de Lateks aglutinasyonu testi ile 0 ± 25 mg/l'den az D-dimer konsantrasyonu rapor edilmiştir (97,104).

NycoCard D-dimer testi ile ilgili iki çalışma yayınlanmıştır. İlkinde (110) sağlıklı kontrol köpeklerinde medyan D-dimer konsantrasyonlarının 0.5 mg/l olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada 23 kontrol köpeğinin 11'inde elde edilen D-dimer konsantrasyonu 0.5 mg/l'den daha büyük konsantrasyonlara sahip ve bir köpektaki düzeyin ise 2 mg/l olduğu görülmüştür. Lateks aglutinasyon testlerinde immünotürbidometrik metotdan farklı olarak bazı bireysel farklılıklara da yol açabileceği görülmüştür. İkinci çalışmada ise (109) ortalama 0.24 mg/l (sd: 0.17 mg / l) düzeyinde D-dimer konsantrasyonu belirlenmiştir. Bu sonuçlar da incelendiğinde mevcut çalışmanın bulguları ile uyumlu bulunmuştur (110). Bu çalışmaları yürüten araştırmacılar kendi çalışmalarını diğer çalışmalar ile karşılaştırdıklarında köpeklerin kontrol popülasyonunda D-dimer konsantrasyonlarının farklılığı üzerine belirgin bir açıklama getirememişlerdir.

D-dimer analizlerinde lateks aglutinasyon testi kullanıldığı için bireysel bir sayı yerine aralık değerleri bildirilmiştir. Fakat daha sonraki analizlerde immünoturbidometrik analizler tercih edildiği için belli bir aralık değil tek bir sonuç konsantrasyonu rapor edilmiştir. İmmunoturbidimetrik analizlerin daha duyarlı olduğu da bildirilmiştir. Ancak, 2 yöntemin de köpeklerde iyi bir uyuma sahip olduğu da belirtilmektedir (113). Pulmoner Embolizmli (PE) köpekler üzerinde yürütülen bir çalışmada D-dimer testlerinin orta düzeyde ılımlı NPV (Negatif prediktif Value)'li yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Fakat köpeklerde PE'in varlığı için zayıf bir spesifite belirlenmiştir. Bu çalışmada D-dimer konsantrasyonunun duyarlılığı ve NPV'si PE hariç tutulduğundan insanlardaki belirlenen değerlerden (% 94-100) daha düşüktü (114-116). Bu fark altın standart olarak nekropsi yerine insanlarda pulmoner anjiyografinin kullanılmış olmasından kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır (117). Tromboembolik hastalıklı köpekler üzerindeki bir önceki prospektif çalışmada tromboembolik hastalık için D-dimer konsantrasyonu 500 ng/ml'yi (0.5 mg/l) aştığında

% 100 duyarlılık ve % 70 özgüllük bildirilmiştir (104). Buna karşılık, 250 ng/ml düzeyinde bir eşik değeri kullanıldığında sadece % 80 hassaslık bulunurken, <103 ng / ml'lik bir eşik değerinde ise % 100 duyarlılığın tekrarlanabilir olduğu bulunmuştur. İki çalışmanın arasındaki farkın olası bir nedeni şudur; önceki çalışmada hem pulmoner hem de sistemik embolizmlili köpekleri içermiş fakat sonraki çalışma ise yalnız PE li köpekleri kapsamıştır. Daha önceki çalışmada tromboemboli 20 köpeğin yalnızca 15'inde otopside doğrulanmış, fakat kalan sadece 5 köpekte klinik tromboembolizm tanısı ortaya konulmuştur. Buna ek olarak, tromboembolik gruptaki tüm hastalar klinik olarak tromboembolik hastalardı ve bu da D-dimer konsantrasyonunda akut bir artışın ortaya çıkma ihtimalini artırmıştır. Epstein ve ark'nın (117) çalışmasında klinik görünüm değerlendirilmemiş ve embolilerin bazı köpeklerde kronik olduğundan şüphelenilmiştir. Bu durumun tespit edilen D-dimer konsantrasyonlarını değiştirebileceği düşünülmüştür. Buna rağmen çalışmada PE ile ilişkili hastaların verileri daha önce köpeklerde ve insanlarda bildirilenlerle uyumlu olduğu görülmüştür.

Deneyssel olarak tetiklenen kanin pulmoner tromboembolide D-dimer konsantrasyonları emboli sonrası 48 saat içinde <250 ng/ml'ye düşmüştür. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan insanlarda, D-dimer konsantrasyonu, akut hastalığa göre çok daha az bir sensitivitede bulunmuş (% 37) olup, kronik trombozun normal D-dimer konsantrasyonlarına neden olma potansiyeli ifade edilmiştir (118). Bu çalışmadaki eşik değerin 0.4 mg/l olması nedeniyle sensitivite ve spesifite değerleri farklı bulunmuştur. Dolayısıyla sensitivitenin % 95, spesifitenin ise % 100 bulunması eşik değerlerindeki farklılıklardan ve Distemperli hastalarda muhtemel tromboembolizm gelişiminin belirlenmemesinden kaynaklanmıştır.

İnsanlarda embolizmin yerleştiği yerler D-dimer analizlerinin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Subsegmental emboli daha düşük D-dimer düzeylerine neden olmakla birlikte büyük arter embolileri ise daha yüksek düzeylere neden olmaktadır (119). Bu durum köpeklerde de ortaya konulmuştur. Lobar ve sublobar pulmoner arter embolileri daha yüksek değerlere neden olmuştur. Değerlerdeki farklılıkların farklı bölgelere yerleşen embolilere bağlı olduğu söylenebilir.

Son yıllarda köpeklerde D-dimer analizleri tromboembolik hastalıkları belirlemek için kullanım alanına girmektedir. İnsan ve hayvanlarda arteriel ve venöz sistemdeki çeşitli hastalıklara bağlı pıhtı oluşumu belirgin bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Tromboembolik bozukluklu hastaların % 60'ından daha fazlası bu bozukluk nedeniyle kaybedilmektedir. Yoğun pıhtı oluşumunun erken dönemde belirlenmesi için gerekli prosedürler henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Kontrast anjiyografi, nükleer sintigrafi ve laboratuvar analizleri gibi geleneksel teşhis metodları tromboembolik hastalıkların teşhisinde çoğu zaman sonuç vermemekte veya duyarsız kalmaktadır. İlk olarak insanlarda erken dönem embolinin belirlenmesinde D-dimer'in klinik kullanımları gösterilmiştir. Veteriner laboratuvarlarında da son zamanlarda her ne kadar D-dimer analizleri yapılmasına rağmen klinik olarak sağlıklı, tromboembolik hastalığı olmayan ve tromboembolik hastalığı olduğu bilinen köpeklerdeki referans değerler üzerine çalışmalar henüz yeni yeni ortaya çıkmaktadır. Diğer çalışmalar ise daha çok damar içi yaygın pıhtılaşma bozukluğu bulunan köpekler ile sağlıklı köpeklerin D-dimer ve FDP analizlerini kapsamaktadır. Bununla birlikte çeşitli hastalıklarda sensitivite, spesifite ve predictive value değerleri köpeklerde tam olarak ortaya konulmamıştır. Laboratuvarlar genellikle pozitif ve negatif sonuçları verebilmektedirler (104). Klinik açıdan sağlıklı, tromboembolik hastalığı olmayan hastalar ile tromboembolik hastalığı bulunan köpeklerde D-dimer konsantrasyonları plazma örneklerinde duplike lateks aglütinasyonu kullanılarak bir ön çalışmada belirlenmiştir. Dilüe edilmemiş ve 1:2, 1:4, 1:8 dilüsyonlarda konsantrasyonun 2000 ng/ml olduğu bulunmuştur. Sağlıklı köpeklerde 250-2000 ng/ml = % 42; Kalp yetmezliği olanlarda: 250-2000 ng/ml, Renal yetmezlikte: 250-1000 ng/ml = % 30 değerleri elde edilmiştir. Hemoperitoneum ve tromboembolik hastalıklılarda ise bu oran 1000-2000 ng/ml dir. Tromboembolik hastalıklı bütün köpekler güçlü pozitif konsantrasyonlara sahipti. Bunlardan 6 tanesinde 1000-2000 ng/ml, üç tanesinde ise >2000 ng/ml değerleri elde edilirken, tromboembolik hastalıklı köpeklerin hiç birinde sürekli yüksek oranlarda yüksek FDP değerleri elde edilmedi. Bununla birlikte az sayıda hasta popülasyonunda değerlerin elde edilmesi ve düşük spesifite nedeniyle bu ön çalışma sınırlı kalmıştır. Aynı zamanda elde edilen sonuçlar insanlardan elde edilen ve fibrinolizisle ilişkilendirilen hastalıklarda elde edilen değerlerle uyumlu bulunmuştur.

İnsanlarda derin ven trombozu ve tromboembolizis vakalarında % 35-71 olarak rapor edilmiştir. Köpeklerdeki >2000 ng/ml değeri tromboembolik vakalardaki D-dimer konsantrasyonları ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Fibrin formasyonunun yokluğunda hemoperitoneum vakalarında ise >1000 ng/ml üzerindeki değerler nedeniyle vakaların tromboemboliye yatkın olduğu ifade edilmektedir. Hiçbir grupta FDP düzeylerinin

anormal olmaması nedeniyle bu parametre henüz DIC'ye yol açmamış tromboembolizis için duyarlı bulunmamıştır (101). Stokol ve ark. (101) tarafından DIC'li (n=20) ve sağlıklı (n=30) köpeklerde D-dimer analizleri ve serum-plazma örneklerinde FDP analizlerinin karşılaştırıldığı ve D-dimer değerlerinin sensitivite ve spesifitelerinin değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Yarı kantitatif ve kantitatif D-dimer konsantrasyonları, sırasıyla lateks aglutinasyon ve immünoturbidometri yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. FDP ise lateks aglutinasyon metodu kullanılarak ölçülmüştür. İmmünoturbidometrik D-dimer konsantrasyon testi için bir referans aralığı oluşturulmuştur; duyarlılık ve özgüllük 2 eşik değerinde (0.30 mikrogram/ml ve 0.39 mikrogram/ml) olarak belirlenmiştir. DIC'li köpeklerde D-dimer aralık değerleri 0.08 ila 0.39 mikrogram/ml; ve sağlıklılardan daha yüksek ortalama değerleri elde edilmiştir. Lateks-aglutinasyon D-dimer ve serum ve plazma FDP analizleri benzer duyarlılığa (% 85-100) ve özgüllüğe (% 90-100) sahipti; 0.30 mikrogram/ml eşik değerinde daha düşük özgüllük (% 77) ve 0.39 mikrogram/ml kesiminde düşük hassasiyet (% 65) ihtiva etmiştir. Bizim çalışmamızdaki Distemper vakalarında ise optimal cutoff değeri 0.4 mg/l belirlenirken sensitivite % 95 ve spesifite % 100 belirlenmiştir. Mevcut çalışmada DIC gelişimine bağlı koagulopati belirlenmemiştir. Önceki çalışmaya göre cutoff değerinin daha yüksek olması bütün Distemper vakalarında DIC'in gelişmeyebileceğini gösterirken, DIC çalışmasından elde edilen değerlere yakın bir eşik değerinin ise Distemperde DIC ve pulmoner tromboembolizmin göz ardı edilemeyeceğinin bir göstergesi sayılabilir. Çünkü çalışmada elde edilen eşik değeri diğer çalışmalarda elde edilen eşik değerlere yakın bulunmuştur. Distemperli köpeklerde [0.1 ila 7.9 mg/l (medyan 1.6 mg/l)] sağlıklılara göre [0.1 ila 0.2 mg/l (medyan 0.1 mg/l)] önemli oranda ($p<0.05$) yüksek düzeyler Distemper gibi enfeksiyöz viral hastalıkta koagülopatinin bir göstergesidir. Bununla birlikte prognozun belirlenmesinde spesifik bir belirteç olarak kullanılamayacağı düşünülmektedir. Zira D-dimer düzeyleri açısından ölen [0.7 ila 7.9 mg/l (medyan 2.1 mg/l)] ve yaşayan hastalar [0.1 ila 2.3 mg/l (medyan 1.3 mg/l)] arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Elde edilen sonuçlara göre Distemperli köpeklerde D-dimer düzeyinin fibrinojene (Sensitivite: %70 ve Spesifite: % 90) göre daha duyarlı ve spesifik olduğu da belirlenmiştir. Bu çalışmada her ne kadar DIC ve Tromboembolizme ait spesifik testler yapılmamakla birlikte özellikle Distemperli köpeklerde D-Dimer analizlerinin spesifite ve sensitivitelerinin Fibrinojen için belirlenenden daha yüksek olması (280 cut off değerinde Sensitivite: %70 ve Spesifite:

%90) D-dimer analizlerinin sistemik hastalıklarda daha duyarlı ve spesifik bir belirleyici olduğunun göstergesidir. Bu çalışmanın sonuçları sistemik bir hastalıkta D-dimer değerlerinin belirlendiği bir ön çalışma olması açısından da değerli bulunmuştur. Ayrıca DIC çalışmasında D-dimer analizleri için lateks aglütinasyon testinin kullanılması da bizim çalışmamızdan ayrılan bir farklılıktır. Sistemik hastalıklı köpeklerde DIC gelişiminin dışında D-dimer konsantrasyonlarının spesifikite ve sensitivitesinin belirlenmesinin de bir ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle sistemik hastalıklı Distemperli köpeklerde söz konusu parametrelerin belirlenmesi önemli bir yeniliktir. Bu nedenle sistemik hastalıklarda DIC gelişimini değerlendirmek tedaviye verilecek yönün ve prognoz belirlenmesinde destekleyici bir test olarak D-dimer analizleri önemli görülmektedir. Bu çalışmada aPTT değerleri ile D-Dimer değerleri hasta ve kontrol grupları ile ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında da paralel bir şekilde seyretmiştir.

Köpek D-dimerine karşı bir antikor kullanılarak yapılan bir lateks aglütinasyon testi kısa bir süre point of care testi olarak kullanılmıştır. D-dimer için şu anda köpekler veya kediler için spesifik test mevcut değildir. D-dimer tespiti için insan monoklonal antikor testleri köpek D-dimer'ını belirleyebilmektedir. Bir çalışma, lateks aglütinasyon testinin, immünoturbidometrik testten daha iyi sonuç verdiğini bildirmiştir. Bildirilen referans aralıkları testler arasında değişkenlik göstermekte ve yaklaşık 20-390 ng/ml arasında geniş bir aralıkta seyretmektedir. Lateks aglütinasyon testi semikantitatif bir testtir ve <250 ng/ml negatif kabul edilir. Bu testlerin bir sınırlaması da farklı imalatçıların deneyleri arasında standardizasyon eksikliğidir. Bu çalışmada da insanlar için kullanılan immünoturbidometrik yöntemle güvenilir biçimde analizler yapılmıştır (101,120-122). DIC'li köpeklerde genellikle D-dimer ve FDP arasında yüksek bir korelasyon vardır. DIC'li köpeklerde lateks aglütinasyonu ile FDP ve D-dimer değerlerini ölçen bir çalışmada, DIC'li köpeklerin her ikisinde de FDP veya D-dimer için pozitif bir test olduğu sonucu bulunmuştur. Başka bir çalışmada pulmoner veya sistemik tromboemboli bulunan köpeklerde FDP negatif belirlenmiş, ancak D-dimer testi pozitif bulunmuştur. Yazarlar tromboemboli tanısında D-dimer testinin daha kullanışlı olduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada Fibrinojene göre D-dimer'in daha duyarlı ve spesifik bulunması yukarıdaki açıklamayı destekler niteliktedir. Köpeklerde hiperkoagülasyona neden olduğu bilinen spesifik hastalıklar; parvovirüs enteritisi ve immün aracılı hemolitik anemidir. Parvovirus enteritisi olan köpeklerin hiçbirinde, tromboemboli kanıtı olabilecek saptanabilir bir D-dimer seviyesi belirlenmemiştir. Buna

karşılık IMHA (İmmun Aracılı Hemolitik Anemi) ve DIC bulgusu olan köpeklerin çoğunda saptanabilir D-dimer seviyelerinin olduğu görülmüştür. Köpekler için spesifik test kullanılarak, normal köpeklerde saptanamayan seviyelerde D-dimer düzeyleri olduğu bulunmuştur. Saptanamayan değerler tromboemboli ve koagulopati yönünden negatif olarak değerlendirilmelidir. Kanamanın köpeklerde D-dimer seviyelerini yükseltmesine rağmen, ortalama değerlerin DIC'li köpeklerinkinden daha düşük olduğu görülmüştür. Şu anda mevcut kanıtlara dayanarak, yüksek D-dimer seviyelerinin destekleyici bir test olduğu düşünülmelidir. Bununla birlikte DIC veya tromboemboli için tanısal değildir. Köpeklerde iç kanamaya ya da karaciğer hastalığına bağlı yükselmiş D-dimer değerleri DIC veya tromboembolik bir bozukluk için tanısal olabilir ya da olmayabilir. D-dimerin belirgin oranda yükseldiği hastalar tromboz için dikkatlice değerlendirilmelidir. Bununla birlikte saptanamayan D-dimer seviyeleri, tromboemboli tanısını son derece düşük kılar (96,97,101,123,124).

Distemperli köpeklerde anormal hematolojik bulgular, lenfosit azalmasının neden olduğu mutlak bir lenfopeniyi içerir. Bu tablo sıklıkla giderek artan sistemik veya nörolojik belirtileri olan yavru köpeklerde gözlenen bir bulgudur. Bu çalışmada lenfosit, monosit, RBC, hemoglobin, hematokrit, eosinofil düzeylerinde istatistiki açıdan önemli oranda azalmalar uyumlu bulunmuştur. Trombositopeni (30.000 hücre/ μ l ye kadar düşük) ve rejeneratif anemi de deneysel olarak enfekte neonatal köpeklerde tanımlanmıştır. Bununla birlikte daha yaşlı veya doğal enfekte köpeklerde tanımlanmamıştır. Trombosit düzeylerinde ölen hasta gruplarında, yaşayan hastalara ve kontrol gruplarına göre istatistiki açıdan önemli oranda düşük bulunan ($p < 0.035$) değerler trombositopeniyi desteklemiştir. Distemper inklüzyonları hastalığın erken evresinde, boyanmış periferik kan frotilerinin incelenmesi sonucu belirlenebilir. Düşük sayılarda dolaşımdaki lenfositler ve daha düşük sayılarda monosit, nötrofil ve eritrositler içerisinde de bulunabilirler. Wright-Leishman–boyanmış inklüzyonlar lenfositlerde 3 μ m'e kadar tekli, oval, gri yapıda görülebilir. Bununla birlikte eritrositlerde bulunan inklüzyonlar ki birçoğu polikromatofilik hücrelerde çok daha fazla oranda bulunur ve yuvarlak yapıda olup eksentrik olarak yerleşirler ve açık mavi renkte görünürler. Eritrositik inklüzyonların ebatları metarubisit nükleus ve Howell-Jolly cisimlerinin arasındadır. Buffy coat (Santrifüj edilmiş antikoagülanlı kanın eritrosit tabakası ve plazması arasında kalan ve beyaz kan hücrelerini içeren (bulutsu) katmanı) ve kemik iliği muayeneleri phloxinophilic boyama ile inklüzyonların varlığı

belirlenebilir. Bu inklüzyonların paramyxovirus benzeri nükleokapsid olduklarına karar verilmiştir. Eritrositlerdeki bu inklüzyonların varlığı koagülopatilere yol açabilmektedir. Dolayısıyla Distemper enfeksiyonlarında Yüksek D-dimer düzeyleri ile fibrinojen düzeylerinin artması ve aPTT değeriindeki uzamalar eritrositlerdeki inklüzyonların koagülasyona yol açtıklarının bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte Canine Distemper enfeksiyonlarında solunum ve sindirim sisteminin etkilenebilmesi nedeniyle kanama bozuklukları söz konusu olacaktır. Kanama ve koagülasyon bozukluğuna bağlı koagülasyon parametrelerinin de etkilenmesi oldukça doğaldır.

Akut sistemik enfeksiyonlarda serum biyokimyasal değişikliklerin büyüklüğü ve türü nonspesifiktir. Toplam protein analizi, neonatallerde azalmış albümin ve artmış α -globulin ve γ -globulin konsantrasyonlarını içerir. Bununla birlikte bu çalışmada distemperli köpeklerde kontrol grubuna göre üre, kreatinin ve albümin düzeylerinde istatistiki açıdan önemli oranda azalma ile ortaya çıkarken, fosfor ve fibrinojen düzeylerinde distemperli köpeklerde sağlıklılara göre artışla seyretmiştir.

Bazı prenatal veya neonatal CDV ile enfekte yavrular persiste virüsün neden olduğu immüsupresyon kaynaklı hipoglobulinemiye sahiptir. Çalışma da elde edilen hematolojik ve biyokimyasal bulgular Distemperli köpeklerde daha önceleri rapor edilen bulgularla örtüşmektedir. Klinik bulgular ve antijen belirleyen pratik test kitleri ile Distemperin kesin teşhisi yapılabilmektedir.

Bununla birlikte bu çalışmayı sınırlandıran bazı durumlarda söz konusudur. Bunların en önemlisi ölen hasta köpeklerde tromboembolizm ve koagülopatinin histopatolojik delillerinin ortaya konulmamasıdır. Ayrıca aPTT ve fibrinojen değerlerindeki değişimler DIC tanısını desteklemekle birlikte DIC'i destekleyecek diğer detaylı biyokimyasal parametreler analiz edilmemiştir.

Bu nedenle bundan sonraki çalışmalarda sistemik viral ve bakteriyel hastalıklarda tromboembolizm ve koagülopatinin histopatolojik verilerle değerlendirilmesi ve D-dimer analizlerinin hastalıkların prognozunda etkin olup olmadığının kesin olarak belirlenmesi için hastalık süresince ve tedavi periyodu öncesi ve sonrasında takibinin yapılarak daha açık sonuçların elde edilmesi planlanmaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. Fraser CM. The Merck's Veterinary Manual (6th edn.) Merck and CO. Inco. N. Y. 1986: 548-549
2. Gibbs EPJ, Taylor WB, Lawman HP and Bryant J. Classification of pest des petist ruminants virus as a fourth member of the genus morbillivirus. Inter Virol 1979; 11: 268-274
3. Blexenkronne MM, Sharma B, Varsanyi JM, HU A, Norrby E, Kovamiees J. Sequence analysis of genes encoding the nucleocapsid and phosphoprotein (P) of phocid distemper virus and edition of the gene transcript. J Gen Virol 1992; 73: 885-893
4. Hagan M, Vasconelos O, Common SJ and Oglesbee M. interferon-alpha inhibits the emergence of cellular stress response-dependent morbilivirus large plague variant. Antiviral Res 1998; 38: 195-207
5. Horst JC. Diseases of Dogs Pergamon Press. N. Y. 1975: 457-463
6. Norris JM, Krockenberger MB, Baird AA, Knudsen G. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. Austr Vet J 2006; 84: 362-363
7. Appel MJG. Pathogenesis of canine distemper. Am J Vet Res 1969; 30: 1167-1182
8. Anonim: http://www.wsava.org/sites/default/files/WSAVA2010_GuidelinesPictorialFactSheets.pdf. erişim tarihi 26.01.2015
9. Chappuis G. Control of canine distemper. Vet Microbiol 1995; 44: 351-358
10. Haines DM, Martin CAL, Chelack BJ et al. Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin. nasal mucosa and footpad epithelium, a method for antemortem diagnosis of infection. J Vet Diagn Invest 1999; 11: 396-399

11. Meyer D and Harvey JW. Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and diagnosis (2 nd ed) Saunders, USA, 1998: 43-82
12. Noyan T. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. Türk Klinik Biyokim Derg 2012; 10(1): 35-40
13. Yiğit Y, Yetim İ, Aydoğan A, Özkan OV, Koç A, Yönden Z. Akut mezenter iskemide plazma D-dimer düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerin zamana bağlı değişimi: deneysel çalışma. Gülhane Tıp Derg 2012; 54: 29-34
14. Dhanunjaya Y, Usha Anand, Anand CV. A study of plasma D-dimer levels in various stages of liver disease. J Liver 2013 2: 119. doi:10.4172/2167-0889.1000119
15. Hot S. Akut Mezenterik İskeminin Tanısında D-Dimerin Önemi. Uzmanlık Tezi T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul 2006: 26-27
16. Kemik Ö, Sümer A, Kemik AS, Purisa S, Tüzün S, Kotan Ç. Derin ven trombozu olan ve olmayan hastalarda D-dimer ve tüm hemostatik faktörlerin düzeyleri. Bakırköy Tıp Derg 2010; 6:113-116
17. Akbaş SH, Can M, Kılıçaslan İ, Özdem S, Çete Y, Gültekin M. Acil servise başvuran yüksek D-dimer düzeyli hastalarda tanı dağılımı ve D-dimer düzeylerinin hastaneye yatış ve ölüm oranları ile ilişkisi. Türkiye Acil Tıp Derg 2004; 4: 149-154
18. Güneş V, Onmaz AC, Keleş I, Varol K, Ekinci G. The diagnostic importance of coagulation parameters in cattle having natural theileriosis. Pol J of Vet Scien 2017; 20: 369-376
19. Blixenkrone-Møller M, Pedersen IR, Appel MJ, Griot C. Detection of IgM antibodies against canine distemper virus in dog and mink sera employing enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). J Vet Diagn Invest. 1991; 3: 3-9
20. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. Vet Virol, 3rd Edition, Acedemic Pres, USA, 1999; 411-425

21. Shin YJ, Cho KO, Cho HS, Kang SK, Kim HJ, Kim YH, Park HS, Park NY. Comparison of one-step RT-PCR and a nested PCR for the detection of canine distemper virus in clinical samples. *Aust Vet J* 2004; 82: 83-86
22. Pomeroy LW, Bjornstad ON, Holmes EC. The evolutionary and epidemiological dynamics of the paramyxoviridae. *J Mol Evol* 2008; 66: 98-106
23. Gorham JR. Duration of vaccination immunity and the influence on subsequent prophylaxis. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 149: p. 699-704
24. Appel M, Gillespie JH. Canine distemper virus In: Gard. S Hallauer, C Meyer. KF (ed): *Virology Monographs* New York, Springer-Verlag 1972; p.1-96
25. Saunders LZ. Some historical aspects of the neuropathology of canine distemper. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1972; 112: 341-351
26. Dunkin GW, Laidlaw PP. Studies in dog-distemper 1. Dog-distemper in the ferret II *J Corp Pathol Ther* 1969; 39: 201-212
27. Dunkin GW, Laidlaw PP. Studies in dog-distemper. 11. Experimental distemper in the dog. II *J Corp Pathol Ther* 1968; 39: 213-221
28. Cabasso VJ and Cox HR. Propagation of canine distemper virus on the chorioallantoic membrane of embryonated hen eggs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 246-250
29. Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores: A Review *J Zoo Wildl Med* 2000; 31: 441–451
30. Davies M. Risk of Re-Emergence of Canine Distemper. *Vet Rec* 2014; 174: 178
31. Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 127: 1–18
32. Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th ed; Elsevier/Saunders: St. Louis, MO, USA, 2012; 1354
33. MacLachlan NJ, Dubovi EJ. *Fenner's veterinary virology*, 4th ed, Academic Pres, USA, 2011; 299-320.

34. Carvalho OV, Botelho CV, Ferreira CG, Scherer PO, Soares-Martins JA, Almeida MR, Silva Junior AS. Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Adv Virol* 2012; 4: 1-10
35. Ho CK, Babiuk LA. Immune mechanisms against canine distemper III: Role of complement lysis in the immunity and persistent infection of canine distemper virus. *Immunology* 1980; 39: 231-237
36. Appel MJ, Shek WR, Summers BA. Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infect Immun* 1982; 37: 592-607
37. Shen DT, Gorham JR, Pedersen V. Viremia in dogs infected with canine distemper. *Vm Sac* 1981; 76: 1175-1177
38. Ludlow M, Rennick LJ, Nambulli S, de Swart RL, Paul Duprex W. Using the ferret model to study morbillivirus entry spread transmission and cross-species infection. *Curr Opin Virol* 2013; 4C: 15-23
39. Rudd PA, Cattaneo R, von Messling V. Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion. *J Virol* 2006; 80: 9361-9370
40. von Messling V, Springfield C, Devaux P, Cattaneo R. A ferret model of canine distemper virus virulence and immunosuppression. *J Virol* 2003; 77: 12579-12591
41. von Messling V, Milosevic D, Cattaneo R. Tropism Illuminated: Lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14216-14221
42. Appel MJ. Distemper pathogenesis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1970; 156: 1681-1684
43. Krakowka S, Cockerell G, Koestner A. Effects of canine distemper virus infection on lymphoid function in vitro and in vivo. *Infect Immun* 1975; 11: 1069-1078
44. Miele JA, Krakowka S. Antibody responses to virion polypeptides in gnotobiotic dogs infected with canine distemper Virus. *Infect Immun* 1983; 41: 869-871

45. Vandeveld M, Zurbriggen A. Demyelination in canine distemper virus infection: A Review *Acta Neuropathol* 2005; 109: 56-68
46. Baumgärtner W, Orvell C, Reinacher M. Naturally occurring canine distemper virus encephalitis: Distribution and expression of viral polypeptides in nervous tissues. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 504-512
47. Krakowka S, Higgins RJ and Koestner. A Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissue. *Am J Vet Res* 1980; 41: 284-292
48. Appel MJ, Shek WR and Summers BA. Lymphocytemediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infection and Immunity* 1982; 37: 592-600
49. Ho CK, Babiuk LA. Development and utilization of a plaque system for canine distemper virus: characterization of the green strain of canine distemper virus. *Can J Microbiol* 1979; 25: 688
50. Appel MJG, Summers BA. Canine distemper: Current status recent advances in canine infectious diseases. 1999; erişim tarihi: 01.01.2013. Available from; [<http://www.ivis.com>.]
51. Braund KG, Crawley RR, Speakman C. Hippocampal necrosis associated with canine distemper virus infection. *Vet Rec* 1981; 109: 122-123
52. Higgins RJ, Krakowka SG, Metzler AE et al. Experimental canine distemper encephalomyelitis in neonatal gnotobiotic dogs. A sequential ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 52: 287-295
53. Lempp C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan S, Baumgärtner W, Seehusen F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses* 2014; 6: 2571-2601
54. Vandeveld M, Higgins RJ, Kristensen B, Kristensen F, Steck AJ, Kihm U. Demyelination in experimental canine distemper virus infection: Immunological Pathologic and Immunohistological Studies. *Acta Neuropathol* 1982; 56: 285-293

55. Alldinger S, Wünschmann A, Baumgärtner W, Voss C, Kremmer E. Up-regulation of major histocompatibility complex class II antigen expression in the central nervous system of dogs with spontaneous canine distemper virus encephalitis. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 273-280
56. Wünschmann A, Alldinger S, Kremmer E, Baumgärtner W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute and chronic-demyelinating distemper encephalitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 67: 101-116
57. Ulrich R, Puff C, Wewetzer K, Kalkuhl A, Deschl U, Baumgärtner W. Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PLoS One* 2014; 9: e95917
58. Spitzbarth I, Baumgärtner W, Beineke A. The role of pro and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 147: 6-24
59. Krakowka S, Hoover EA, Koestner A et al. Experimental and naturally occurring transplacental transmission of canine distemper virus. *Am J Vet Res* 1977; 38: 919-922
60. Güneş V, Uyanık F, Eren M, Kibar M, Aslan Ö, Onmaz AC. The rapid analyses of cardiac troponins in dogs with dilated cardiomyopathy, distemper or parvoviral infection. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2014; 20: 921-927
61. Fischer CA, Jones GT. Optic neuritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1972; 160: 68-79
62. Higgins RJ, Krakowka S, Metzler AE, Koestner A. Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. *Vet Pathol* 1981; 18: 472-486
63. Gossett KA, MacWilliams PS, Fulton RW. Viral inclusions in hematopoietic precursors in a dog with distemper. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 387-388
64. Ozegovic L, Turancic V. Haematological, serum protein, electrophoretic and some biochemical findings in distemper. *Veterinaria* 1964; 13: 185-198

65. Weisbrode SE, Krakowka S. Canine distemper virus-associated hypocalcemia. *Am J Vet Res* 1979; 40: 147-149
66. Imagawa DT, Howard EB, Van Pelt LF, Ryan CP, Bui HD, Shapshak P. Isolation of canine distemper virus from dogs with chronic neurological diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164: 355-362
67. Miry C, Ducatelle R, Thoonen H, Hoorens J. Immunoperoxidase study of canine distemper virus pneumonia. *Res Vet Sci* 1983; 34: 145-148
68. Kristensen B, Swango LJ. Evaluation of the fluorescent antibody test in diagnosis of canine distemper in naturally infected dogs. In: *Proceedings 56th Conf Res Work Anim Dis* 1973: p. 1-7
69. Noon KF, Rogu M, Biim LN et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine antibodies to canine adenoviruses. *Lab Anim Sci* 1980; 29: 603-606
70. Bernard SL, Shen DT, Gorham JR. Antigen requirements and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of canine IgG against canine distemper viral antigens. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2266-2269
71. Cornelius LM. Canine distemper presenting as acute adrenocortical insufficiency: A case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1974; 10: 153-157
72. Amude AM, Carvalho GA, Alfieri AA. Virus isolation and molecular characterization of canine distemper virus by RT-PCR from a mature dog with multifocal encephalomyelitis. *Braz J Microbiol* 2007; 38: 1-6
73. Leisewitz AL, Carter A, van Vuuren M, van Blerk L. Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *J S Afr Vet Assoc* 2001; 72: 127-136
74. Williams ES. Canine Distemper. In: Williams ES, Barker IK, editors. *Infectious diseases of wild mammals*. 3rd ed. Iowa State Univ Press USA, 2001: 50-58
75. Feliu-Pascual AL. Canine distemper encephalitis: The many faces of a diagnostic challenge. NAVC Conference: Barcelona-Spain 2009; 813-814

76. Hoskins JD. Canine Viral Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of veterinary internal medicine: Disease of the dog and Cat. 7th ed. Canada, Elsevier. 2010; 961-962
77. Pardo ID. Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected North American dogs. Master of Science Thesis, University of Missouri-Columbia, 2006
78. Woma TY. The isolation and genetic charecterization of canine distemper viruses from domestic dogs (*Canis familiaris*) in South Africa. Thesis for the degree of Magister Scientie, Universtiy of Pretoria Faculty of Veterinary Science South Africa, 2008
79. Rzezutka A, Mizak B. Sequence analysis of the fragment of the phosphoprotein gene of polish distemper virus isolates. Arch Virol 2003; 148: 1623-1631
80. Rikula UK. Canine distemper in Finland-vaccination and epidemiology. Academic Disertation University of Helsinki. Finland, 2008
81. Halbrooks RD, Swango LJ, Schnurrenberger PR, et al. Response of gray foxes to modified live-virus canine distemper vaccines. J Am Vet Med Assoc 1991; 179: 1170-1178
82. Swango LJ. Canine viral diseases. In: Ettinger SJ and Feldman EC. (editörs.). Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and cat. W B Saunders Co. Philadelphia, Pennsylvania. 1995; 398-409
83. Webster AC. The adverse effect of environment on the response to distemper vaccination. Aust Vet J 1977; 51: 488-495
84. Kelly GE, Webster JIC. The effect of surgery in dogs on the response to concomitant distemper vaccination. Aust Vet J 1975; 56: 556-559
85. Nara PL, Krakowka S, Powers TE. Effects of prednisolone on the development of immune responses to canine distemper virus in beagle pups. Am J Vet Res 1964; 40: 1742-1746
86. Glickman LT, Appel MJ. Parvovirus infection and distemper vaccination. J Am Vet Med Assoc 1982; 178: 1029-1031

87. Kesel ML, Neil DH. Combined MLV canine parvovirus vaccine immunosuppression with infective shedding. *Vm Sac* 1973; 78: 687-693
88. Gillespie JH, Karzon DT. A study of the relationship between canine distemper and measles in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 105: 547-552
89. Norrby E, Appel MJ. Humeral immunity to canine distemper after immunization of dogs with inactivated anil live measles virus. *Arch Virol* 1975; 66: 169-173
90. Strating A. Measles vaccine in dogs: efficacy against aerosol challenge with virulent canine distemper virus. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167: 59-62
91. Appel M. Canine distemper. In: Kirk RW. (ed): *Current veterinary therapy VI*. WB Saunders, Philadelphia, 1977; 1308-1313
92. Cook RD and Wilcox GE. A paramyxovirus-like agent associated with demyelinating lesions in the CNS of cats. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981; 40: 328
93. Heller M1, Vasconcelos D, Cummins J, Oglesbee M. Interferon-alpha inhibits the emergence of cellular stress response-dependent morbillivirus large plaque variants. *Antiviral Res* 1998; 38: 195-207
- 94 Gordon MT, Mee AP, Anderson DC and Sharpe PT. Canine distemper virus localized in bone cells of patients with Pagets disease. *Bone*, 1992; 12: 195-201
- 95 Brugger M, Jungi TW, Zurbriggen A and Vandeveld M. Canine distemper virus increase procoagulin activity of macrophages. *Virology* 1992; 190: 616-623
- 96 Griffin A, Callan MB, Shofer FS, Giger U. Evaluation of canine D-dimer point of care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation. *Thromboembolic disease and hemorrhage. Am J Vet Res* 2003; 64: 1562-1569
97. Nelson OL, Andreasen C. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17: 830-834
98. Linkins LA and Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, bad and ugly. *Int J Lab Hem* 2017; 39 (Suppl. 1): 98-103
99. Stokol T. Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet Clin North Am, Small Anim Prac* 2003; 33, 1419-1435

100. Caldin M, Furlanello T and Lubas G. Validation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in canine citrated plasma. *Vet Clin Pathol* 2000; 29: 51-54
101. Stokol T, Brooks MB, Erb HN and Mauldin GE. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *Am J Vet Res* 2000; 61: 393-398
102. Monreal L. Editorial: D-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and thromboembolic disease. *J Vet Int Med* 2003; 17: 757-759
103. Armelle D and Guefli JF. Preliminary investigations of D-dimer determination in the dog: comparison of three different assays. Abstract, Proceedings of the ESVIM. Perugia, Italy. 1999; 124-125
104. Nelson OL, Andreasen C And Ware WA. The role of D-dimer to detect thromboembolic disease in the dog. *J Vet Int Med* 2000; 14: 380
105. Diquelou A, Menaut P, Trumel C and Guelfi JF. Validation of a D-Dimers assay, Sta Liatest D-DI, by immunoturbidimetric method. Abstract, Proceedings ECVCP. September 4 to 6, Uppsala, Sweden 2003
106. Caldin M, Furlanello T and Lubas G. Sensitivity and specificity of citrated plasma FDPs and D-dimer in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) in dogs (Abstract). *J Vet Int Med* 1998; 12: 236
107. Lanevski-Pietersma C, Bedard L and Kohlbrenner L. D-dimer, thrombin-antithrombin complex and fibrinogen degradation product levels measured in dogs with different systemic diseases. *Vet Clin Pathol* 2003; 32: 225
108. Hirschberger J, Regal A, Krieger S, Kuchenoff H. D-dimers and optimized prothrombin test for diagnosis of DIC in dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 440
109. Winberg B, Jensen AL, Kjølgaard M, Rojkaer R, Johansson PI, Gade LP, Gram DX, Kristensen AT. Study on biological variation of haemostatic parameters in clinically healthy dogs. *Vet J* 2007; 174: 62-68
110. Tarnow I, Falk T, Tidholm A, Martinussen T, Jensen AL, Olsen H, Pedersen HD, Kristensen TA. Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. *J Vet Int Med* 2007; 21: 451-457

111. Ezeibe I and RI Udegbumam Haematology of dogs infected with canine distemper virus. *Sokoto J Vet Sci* 2008; 7: 31-33
112. Caldin M, Furtanello T, Berto D, et al. Preliminary investigations of D-dimer concentrations in normal dogs and in dogs with disseminated intravascular coagulation. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 130 (Abstract)
113. Dewhurst E, Cue S, Crawford E, Papasouliotis K. A retrospective study of canine D-dimer concentrations measured using an immunometric “Point-of-Care” test. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 344-348
114. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 493-496
115. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1445-1449
116. Abcarian PW, Sweet JD, Watabe JT, Yoon H-C. Role of a quantitative D-dimer assay in determining the need for CT angiography for acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1377-1381
117. Epstein SE, Hopper K, Mellema MS, Johnson LR. Diagnostic utility of D-dimer concentrations in dogs with pulmonary embolism. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1646-1649
118. Arunthari V, Burger CD. Utility of D-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J.* 2009; 3: 85-89
119. De Monye W, Sanson B, MacGillavry MR, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 345-348
120. Freyburger G, Labrousse S. Comparability of D-dimer assays in clinical samples. *Seminars in Vasc Medicine* 2005; 5: 328-339
121. Arnout J, Sales M, Arza B et al. Clinical management study of venous thromboembolism using HemosIL D-dimer. (abstr) *ISTH*, August 6-12, Sydney Australia, 2005

122. Hart DJ, Hutchman G, Cuthbert RJG. Evaluation of an automated latex D-dimer immunoassay in the clinical assessment of suspected venous thromboembolism. *Clin Lab Haem* 2002; 24: 171-174
123. Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, et al. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1500-1504
124. Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, McCullough SM, et al. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 220-227



EKLER

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tez Çalışması

HAYVAN BİLGİ FORMU			
Mikroçip No:		/...../20....	
Örnek No :			
Kan Örneği	Kan örneği No :		
	Kan Alım Tarihi :		
	Çalışma Tarihi :	hemogram:	Koagulasyon:
			Biyokimya:
Hayvanın			
Türü(Köpek, Kedi, Kanath gibi) :			
İrka (Kangal, Melez gibi) :			
Eşgali (Rengi vb.) :			
Cinsiyeti : Erkek ☐ Dişi ☐			
Yaşı :			
Geliş Tarihi :			
Getirildiği Adres :			
Geliş Nedeni :			
Genel Sağlık Durumu :			
Klinik Muayene Tarihi :			
Bulgular			
Ateş: R: P:		Abdominal Ağrı ☐	
Burun Akıntısı(seröz,prulent,mukoprulent) ☐		Dehidrasyon ☐	
İştahsızlık ☐		Gözde Çapaklanma ☐	
İshal ☐		Hızlı Solunum ☐	
Kusma ☐		Dispne ☐	
Keratitis ☐		Myalji ☐	
Tonik/klonik spazm ☐			
Diğer:			
Enfeksiyon şiddeti: ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli			
Sonuç:			

Sorumlu Veteriner Hekim
Adı Soyadı:
Diploma No:
Tarih-İmza:



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 13.05.2015
No:15/82

Toplantı Sayısı: 05

Karar

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 13.05.2015 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Serpil SARIOZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.B.D.'dan, Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ tarafından sunulan "Köpeklerde Distemper Hastalığının D-Dimer Düzeyleri ve Kogulasyon Profilleri Üzerine Etkileri" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 13.05.2015
Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA
İmza :

ASLINI AYNIYDIR

Şerife SERİM
Etik Kurul Sekreteri

KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞININ D-DİMER DÜZEYLERİ VE KOAGULASYON PROFİLLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ORIJINALLIK RAPORU

%3

BENZERLİK ENDEKSİ

%2

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

ercivet.erciyes.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

2

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

3

Soyuer, Ferhan, and Ahmet Öztürk. "The effect of spasticity, sense and walking aids in falls of people after chronic stroke", Disability and Rehabilitation, 2007.

Yayın

<%1

4

www.thieme-connect.com

İnternet Kaynağı

<%1

5

E. Dewhurst. "A retrospective study of canine D-dimer concentrations measured using an immunometric Point-of-Care test", Journal of Small Animal Practice, 07/2008

Yayın

<%1

6

archive.org

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ahmet Ali YAĞCI

Uyruğu : Türkiye, (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri : 17.08.1985/ Enez

Medeni Durumu : Evli

Tel : 0 (555) 813 90 49

e- mail : ahmetaliyagci@gmail.com

Yazışma Adresi: İBB Veteriner Hizmetleri Müdürlüğü/ İSTANBUL

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Y.Lisans	İstanbul Üniv. Vet. Fak.	13.06.2008
Ön Lisans	Atatürk Üniv. İş Sağlığı ve Güv.	28.06.2015
Lise	Enez Lisesi	Haziran 2002

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2008– Halen	İstanbul Büyükşehir Bel.	Vet. Başhekim
20012-2016	İSMEK Arı Yetiştiriciliği Kursu	Usta Öğretici
2012-2016	İSMEK Pet Hay. Bakımı Kursu	Usta Öğretici

YABANCI DİL

İngilizce