

DİSTEMPER **(KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞI)**

Emre ÖZAN

Veteriner Hekim

Viroloji Laboratuvarı

Giriş

- Tüm dünyada yaygın olan viral bir hastalık
- Yüksek morbidite ve mortalite oranı
- Bir çok karnivor türü duyarlı
- Özellikle 4-6 aylık yavru köpekler
- Solunum, sindirim ve merkezi sinir sistemi bulguları ile karakterize ağır bir klinik tablo

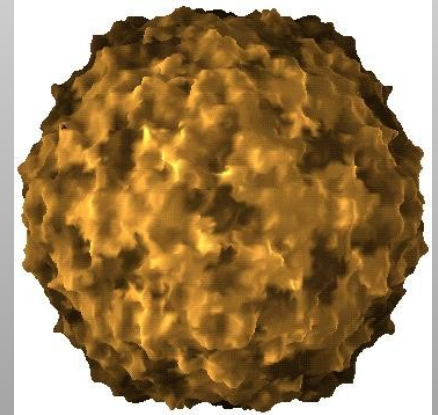
Hastalığın Geçmiři

- Hastalığın varlığı 16.yüzyıldan itibaren bilinmektedir.
- Etkeninin bir virus olduğunu ilk olarak 1906 yılında Carré tarafından ortaya konulmuştur.



Etiyoloji

- Takım : Mononegavirales
 - Aile : Paramyxoviridae
 - Alt Aile : Paramyxovirinae
 - Cins : Morbillivirus
 - Tür : Canine distemper virus



Sınıflandırma

Takım: Mononegavirales

Aile : Bornaviridae

Aile : Filoviridae

Aile : Paramyxoviridae

Alt Aile : Paramyxovirinae

Cins : Avulavirus

Cins : Henipavirus

Cins : Morbillivirus

Tür : **Canine distemper virus**

Tür : Cetacean morbillivirus

Tür : Measles virus

Tür : Peste-des-petits-ruminant virus

Tür : Phocine distemper virus

Tür : Rinderpest virus

Cins : Respirovirus

Cins : Rubulavirus

Alt Aile : Pneumovirinae

Aile : Rhabdoviridae

Etiyoloji-2

- RNA virusu
- Tek iplikçikli
- Negatif polariteli
- Segmentsiz,Lineer
- Zarlı
- 100-150 nm çapında
- Viral genom 15.690 baz çifti(bp) uzunluğunda
- Viral genomda toplam 6 gen bölgesi bulunmakta
- 6 adet yapısal protein
 - Nükleokapsid Proteini (N)
 - Fosfoprotein (P)
 - Matriks Proteini (M)
 - Füzyon Proteini (F)
 - Hemaglütinin Proteini (H)
 - Polimeraz Proteini (L)
- İki adet yapısal olmayan protein (C ve V)

Etiyoloji-3

- **Nükleokapsid Proteini (N)**
 - 1683 bp uzunluğundaki ilk gen bölgesi
 - Viral genomun helikal yapısını almasını sağlar
- **Fosfoprotein (P)**
 - 1655 bp den oluşan viral genomun ikinci gen bölgesi
- **Matriks Proteini (M)**
 - 1442 bp'lik 3.gen bölgesi
 - Virus morfolojisinde
 - Glikoproteinlerin uygun bölgelere yerleştirilmesinde
 - Tomurcuklanmada
- **Füzyon Proteini (F)**
 - 2205 bp uzunluğundaki gen bölgesi
 - Viral enfektivite ile patogeneizde
- **Hemaglütinin Proteini (H)**
 - Virusun hücrel reseptörlere tutunmasını
 - Antijenik olarak en değişken viral protein
 - Viral tropizmin ve sitopatojenitenin başlıca belirleyicisi
- **Polimeraz Proteini (L)**
 - 1673 bp'lik gen bölgesi
 - En büyük proteindir
 - Polimeraz aktivitesi
 - Fonksiyonel mRNA oluşumu için gerekli olan bazı enzimatik aktivitelere

Etiyoloji-4

- Morbillivirus genusundaki diğer viruslarla antijenik yakınlığı vardır
- CDV serolojik olarak tek tiptir
- CDV yedi adet temel coğrafi gruba ayrılmıştır:
 - Aşı, Amerika, Artık, Avrupa, Asya1, Asya2 ve Afrika
- Virusun ürediği ortamlar:
 - Embriyolu tavuk yumurtası
 - Deneme hayvanları (Köpek ve Gelincik)
 - Primer köpek beyin hücresi
 - Gelincik hücre kültürler
 - Tavuk embriyosu fibroblast kültürü
 - Köpek lenfosit hücre kültürleri
 - Vero
 - MDCK
 - BHK-21

Etiyoloji-5

- CPE oluşumu virus suşuna ve hücre hattına göre farklılık göstermektedir
- Hücrelerde üreme sırasında :
 - Granülasyon
 - Dev hücre oluşumu
 - Vakuolizasyon
 - Sinsityum oluşumu
 - İntrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri
- CDV konak dışında son derece dayanıksızdır
- Virus eter, kloroform alkol, deterjanlar, fenol ve sodyum hidroksit gibi kimyasallara karşı duyarlıdır
- CDV'nin ısı ile inaktivasyonu hızlıdır
- CDV için en uygun pH değeri 7 dir. pH 4'ün altında ve pH 9'un üstünde süratle inaktive olur.

Epidemiyoloji

- CDV'nin konakçı spektrumuna:
 - Canidae (köpek, tilki, kurt, çakal, vahşi köpekler...),
 - Mustelidae (gelincik, vizon, samur, kokarca porsuk, sansar...),
 - Procyonidae (rakun, panda) ailelerinin tüm üyeleri
 - Ayı, sırtlan, aslan, kaplan ve leopar gibi Carnivora takımı içinde bulunan birçok tür
 - Bunun dışında son yıllarda deniz memelilerinde ortaya çıkan salgınlarda CDV'nin ilişkili olduğu saptanmıştır

Epidemiyoloji-2

- Morbitide ve mortalite konakçı türleri arasında çok değişkenlik gösterir.
- Yeteri kadar maternal antikör almamış yavru hayvanlar ve özellikle 4-6 aylık yavrular hastalığa çok duyarlıdır.
- Maternal antikörün titresini ölçülmeden yapılan aşılamalara yani koruyucu seviyede maternal antikora sahip yavru köpeklere yapılan aşılardan sonucu, aşılanmış hayvanlarda da hastalık şekillendiği tespit edilmiştir. Aşılı hayvanlarda hastalığın şekillenmesi kullanılan aşı suşları ile saha suşları arasındaki farklılığı da düşündürmektedir.
- CDV'nin bulaşmasında hasta hayvanların burun ve göz akıntıları, salya, idrar ve gaita rol oynamaktadır.
- Solunum sekretleri ve damlacık enfeksiyonu en önemli bulaşma yoludur.
- Virusun organizmaya girişi solunum ve sindirim yolları ile olur.
- Enfekte annelerin yavrularında transplental bulaşma!!

Patogenez

- Oral veya aerojen yolla alınımını takiben nazofarenksin lenfoid dokularında ve solunum yolu lenf dokularında primer üreme gerçekleşir.
- Takiben lenf yolu vasıtasıyla virus bronşial, frangeal ve tonsillar lenf düğümlerine taşınır.
- Vireminin başlamasıyla etkenin vücuda girişini takip eden ilk hafta içerisinde virus kan yoluyla kemik iliği, timus, servikal ve mezenteriyal lenf düğümlerine, mide ve barsak lamina propriasındaki makrofajlara taşınır.
- Bu lenfoid dokularda çoğalmaya devam eder ve enfeksiyonun 3-6. günleri arasında bifazik ateş yükselmesinin ilki gerçekleşir.
- CDV'nin epitel hücrelere olan affinitesinden dolayı bu dokulardan enfekte lenfosit ve makrofajlar sayesinde bir çok dokuya yayılır ve generalize enfeksiyon şekillenmiş olur.
- Beyinde ilk virus enfeksiyondaki 9. günden sonra görülür.
- Bu yayılım yüksek ateşle seyreden ikinci viremiyi başlatır. İlk viremi evresi ile ikinci viremi evresi arasında yaklaşık olarak 11 gün vardır.

Patogenez-2

- İkinci viremiyi takiben vücutta semptomlar görülmeye başlar.
- Klinik semptomların görülmesinden 2-3 gün önce virus saçılımı başlar ve enfeksiyonu takip eden 5-6. haftaya kadar devam eder.
- En yüksek virus saçılım düzeyi enfeksiyonu takip eden 7-15. günler arasında gerçekleşir.



Patoloji

- CD'de görülen makroskopik ve mikroskopik bulgular hastalığın devresine göre değişir.
- İlk bulgular başlangıç lezyonları olan lenfoid dokularda görülür.
- Enfeksiyonda en önemli patolojik bulgu ise timus atrofisidir.
- Mikroskobik bulgular ise nekrotik ağırlıklıdır.
- Enfekte hücrelerde görülen intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri tanısız olarak belirleyicidir.
- Nazofarenks başlangıçta serözdür ancak hastalığın süresi ilerledikçe kataral ve irinli bir hal alır.
- Üst solunum yolları lezyonları, mukopurulent ve mikroeroziv rhinitis, farengitis, trachitis ve bronchitistir.
- Mukopurulent eksudat sekonder enfeksiyonlarla ilişkilidir.
- Alt solunum yollarında interstisyel pneumoni spesifiktir.
- Mikroskobik olarak incelendiğinde interstisyel pneumoninin karakteristik özelliği olan sinsityal dev hücreleri görülebilir.

Patoloji-2

- Sindirim sistemi yüzey epitellerinde de akut dejeneratif değişiklikler dikkat çeker.
- Mide ve barsaklardaki lezyonlar incelendiğinde stoplazmik asidofilik inklüzyonlar mide ve barsakların epitel hücrelerinde görülebilir.
- İnce barsakta peyer plaklarında belirginleşme ve sulu barsak içeriği bulunur.
- Üriner sistemde de bunlara benzer dejeneratif lezyonlar görülebilir.
- Derinin epidermis tabakasında veziküler ve püstüler dermatitis meydana gelebilir.
- Epidermis hücrelerinin enfeksiyonu ayak tabanlarında ve burun ucu bölgelerinde dikkat çekici kalınlaşmalara yol açar. “Hard Pad Disease” adı verilen tablo ayak taban yastığı epidermisinin keratin tabakasındaki proliferasyon sonucunda şekillenir.
- Gözlerde en sık görülen lezyon konjunktivitistir. Bunun haricinde keratit, retina dejenerasyonu ve sinir sistemi lezyonlarına bağlı optik nöritis oluşabilir.

Patoloji-3

- Sinirsel semptomlar şekillenen köpeklerde merkezi sinir sistemi lezyonları multifokal demiyelinizasyon ile karakterizedir.
- Beyinde perivasküler hücre yığınları dikkat çeker.
- Kısaca leptomeningitis nonpurulenta şekillenir.
- Oluşan nörolojik bulgular akut, subakut ve kronik döneme göre farklılık gösterir.
- Kronik enfeksiyonlarda ileri yaşlarda, ender görülen diğer bir tablo ise “Yaşlı Köpek Ensefaliti”dir.

Klinik Bulgular

- Multisistemik bir hastalıktır.
- Mortalite oranı %50 civarındadır.
- İnkübasyon süresi 3-7 gün arasında değişir.
- Virusun epitel dokulara olan affinitesinden dolayı bir çok sistemde lezyonlar oluşur.
- İnkübasyon süresini takiben iki fazlı ateşin ilk fazı oluşur.
- Şiddetli lenfopeni CD'nin başlıca karakteristik özelliğidir.
- İkinci faz ateşin şekillenmesiyle lenfopeni ve semptomlar şekillenir.
- Hastalığın başlangıç safhasında :
 - Anoreksi,
 - Depresyon,
 - Burun akıntısı
 - Genel durum bozukluğu gibi nonspesifik semptomlar
- İleri dönemlerde :
 - Öksürük,
 - Hırıltılı solunum,
 - Nefes almada zorluk,
 - Başlangıçta seröz ama sekonder enfeksiyonların oluşumuyla mukopurulent nasal ve oküler akıntılar başlıca solunum sistemi semptomlarıdır

Klinik Bulgular-2

- Gastrointestinal sistemin etkilendiđi olgularda kusma ve ishal Şekillenir.
- İshal pis kokulu ve çoğu kez kanlıdır.
- Hayvan hızla kilo kaybeder ve dehidre bir hal alır.
- Gözlerde keratitis, ulkus kornea ve iritis, kulaklarda otitis olayları ortaya çıkabilir.



Klinik Bulgular-3

- Deride beden ısısının artışı ile kızarıklıklar ve püstüller şekillenir.
- Hayvan iyileştikçe bu püstüller kurur ve kaybolur. Çünkü bunların oluşumu sekonder enfeksiyonlara bağlıdır.
- Ayak taban yastığı ve burun ucu derisinin hiperkeratozisi şekillenir ve bu durum “ Hard Pad Disease” olarak adlandırılır.
- Merkezi sinir sistemindeki semptomlar arasında:
 - Motilite bozuklukları,
 - Trismus,
 - Opistotonus,
 - Tonik-klonik spazmlar,
 - Depresyon,
 - Myalji,
 - Myoklonus,
 - İnkoordinasyon,
 - Dönme hareketleri,
 - Özellikle temporal kaslarda tikler
 - Epileptik konvulziyonlar

Klinik Bulgular-4

- Genellikle bu belirtilerin sonrasında hasta hayvan komaya girer ve çoğunlukla epileptik konvulziyonlar sonucunda ölüm şekillenir.



İmmünoloji

- Hastalığın klinik seyrinde hücreyel immünite çok önemlidir.
- Yeterli hücreyel immüniteye sahip olmayan hayvanlarda hızlı bir hastalık tablosu şekillenir.
- CDV serolojik olarak tep tip olduğu için hastalığı atlatanlar ömür boyu bağışık kalır.
- Antikorlar ilk olarak 6-9 gün sonra görülebilir ve enfeksiyondan 2-4 haftada antikor seviyesi artar.
- Hastalıktan genç köpekler yaşlılara göre daha fazla etkilenir.
- Korunma doğal olarak plasenta yoluyla ve doğum sonrası kolostrum ile maternal antikor transferi ile olur.
- Özellikle doğum sonrası kolostrum yoluyla maternal antikor transferi çok önemlidir.
- Çünkü plasenta yolu ile annedeki antikor titresinin ancak %3' ü yavruya geçebilmektedir.
- Kolostrum yoluyla ise bu oran %77 ye çıkmaktadır.

İmmünoloji-2

- Yavrunun süt emme süresi de antikor transferinde önemli bir noktadır.
- Bağışık bir anneden yeterince süt emmiş bir yavru hastalığa karşı pasif bağışıklık sağlanmış olur.
- Ancak bu şekildeki pasif olarak bağışık yavrularda aktif bağışıklık sağlanmaya çalışılırsa istenilen sonuç alınamaz.
- Çünkü antikorlar aşının antijenik özelliklerini nötralize edebilir.



İmmünoloji-3

- Aktif bağışıklık sağlamak için aşılama süresinin iyi seçilmesi gerekmektedir.
- Yeterince süt emmiş bir yavru için eğer anne düşük antikor titresine sahipse oluşacak pasif bağışıklık süresi 3 hafta, yüksek titreli annede ise bu süre 9 hafta olarak tespit edilmiştir.
- İyi bir aktif bağışıklık sağlayabilmek için bu sürelere dikkat edilmelidir.
- Maternal antikor seviyesi yüksek yavrularda erken aşılama, aşının antijenik özelliklerinin nötralize edilmesi dolayısıyla, düşük seviyeli maternal antikora sahip yavruların geç aşılama ise yavrunun korumasız olarak kalacağı için hastalığa yakalanma riskini arttırır.
- Anneden gelecek korunma çok değişik olacağı için, yeni doğan yavrunun hayatının ilk haftalarında yeterli korunabilmesi için birkaç seçenek vardır:
 - Doğum sonrası annesini yeterince emme şansı bulamayan yavrular 2. hafta sonunda aşılabilirler. Çünkü sadece plasental yolla geçen antikor titresini düşüktür ve doğum sonrası sadece 2-3 hafta süreceği bilinmektedir.
 - Yapılan çalışmalar her durumda 9 haftadan önce aşılması gerektiğini göstermektedir. Ancak yakın zamanda hastalığı geçirdiği bilinen annelerin yavruları 10-12. haftaya kadar beklenmelidir.
 - İmmün anneleri emen ve yeterince kolostrum alan yavrular 6-8. haftada aşılmalı ve ikinci aşılama ise 3 hafta sonra yapılmalıdır. Aşılamalar yılda bir kez tekrar edilmelidir.

Teşhis

Klinik Tanı :

- Hastalığın ilk evrelerinde klinik tanı koymak çok zordur.
- Çünkü ilk semptomlar nonspesifiktir.
- Hastalığın ileri dönemlerinde şekillenen multisistemik hastalık tablosu ve özellikle yavru hayvanlarda görülmesi bizi hastalıktan şüphelendirir.
- Anemnez tanı için önemlidir.

Virolojik Tanı :

- Virolojik tanı için bir çok örnek kullanılmaktadır. Enfeksiyonun dönemine göre nazal ve oküler sürüntüler, lökosit ve dışkı yüksek oranda virus içerir.
- Ölmüş hayvanlarda ölüm nedenini belirlemek için ise bir çok organ numunesinden hastalığın tanısı konulabilmektedir.
- Başlıca kullanılan virolojik yöntemler; hücre kültüründe virus izolasyonu, PCR, immunfloresan testinin yanı sıra serolojik testlerde kullanılmaktadır.

Tedavi

- Diğer viral hastalıklarda olduğu gibi CD'inde direkt tedavi yöntemi bulunmamaktadır.
- Destekleyici ve semptomatik tedavi yapılabilir:
 - Geniş spektrumlu antibiyotik
 - Antiemetik ilaçlar
 - Sıvı takviyesi
 - Sedatifler ve antikonvülsif ilaçlar kullanılır



Kontrol ve Korunma



Puppy Vaccines



- Etkin bir antiviral tedavi olmadığı için hastalıkla mücadelede aşılamanın önemi çok büyüktür.
- Değişik metotlarla üretilen bir çok aşı şekli günümüze kadar kullanılmış olsa da, tavsiye edilen ve şuan kullanılan aşılar modifiye canlı aşılardır.

TESEKWIURER