



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE KLİNİK
SKOR İLE ELEKTROKARDİYOĞRAFI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FATMA AKDAĞ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE KLİNİK
SKOR İLE ELEKTROKARDİYOGRAFI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FATMA AKDAĞ

**VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Doç. Dr. CANBERK BALIKÇI**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca sadece akademik rehberlikle sınırlı kalmayıp aynı zamanda bilgeliği, rehberliği, karakteri ve sabrıyla beni cesaretlendiren ve her konuda bana sonsuz desteğini gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Canberk BALIKÇI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Erdem GÜLERSOY'a,

Bilhassa bana bu süreçte her zaman ve her konuda yardımcı olmaya çalışan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak emek harcayan sayın hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Adem ŞAHAN ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail GÜNAL'a,

Yüksek lisans eğitim sürecinde bana göstermiş oldukları yardımlardan dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Arş. Gör. Esmâ KİSMET'e, Vet. Hek. Bilal İLGİNOĞLU'na ve Vet. Hek. Halid RECEP'e,

Her zaman yanımda olup beni her konuda destekleyen ve beni bugünlere getirerek, hep arkamda duran canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Etiyoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Patogenez	7
2.4. Klinik Belirtiler	12
2.4.1. Sinir Sistemi Formu	12
2.4.2. Solunum Sistemi Formu	14
2.4.3. Gastrointestinal Formu	14
2.4.4. Deri Formu	15
2.5. Fiziksel Muayene Bulguları	17
2.6. Teşhis	18
2.6.1. Laboratuvar Tanı	18
2.6.1.1. Tam Kan Sayımı	18
2.6.1.2. Serum Biyokimyasal Testleri	19
2.6.2. BOS Analizi	19
2.6.3. Tanısal Görüntüleme	19
2.6.3.1. Radyografi	19
2.6.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	19
2.6.4. Mikrobiyolojik Testler	20
2.6.5. Serolojik Testler	22
2.6.5.1. Virüs İzolasyonu	24
2.6.5.2. CDV İnklüzyonlarının Sitolojik Gösterimi	24
2.6.5.3. CDV Antijeni için İmmün Boyama	24
2.6.5.4. Antijen Tespitine Dayalı ELISA Testleri	25
2.6.5.5. Nükleik Asit Tabanlı Testler Kullanılarak Moleküler Tanı	25
2.6.6. Patolojik Bulgular	26
2.6.6.1. Histopatolojik Bulgular	26
2.7. Tedavi ve Prognoz	27
2.8. Bağışıklık ve Aşılama	29
2.9. Kontrol	30
2.10. Halk Sağlığı Boyutları	31
2.11. Köpeklerde Elektrokardiyografi	31
2.11.1. Tanım	31
2.11.2. Endikasyon	31
2.11.3. Kalbin Elektriksel Akım Fizyolojisi	32
2.11.4. Kalp Ritminin Neuro-hümmoral Kontrolü	33
2.11.5. İletim Sisteminin Bileşenleri	33
2.11.5.1. Sinoatriyal Düğüm	33
2.11.5.2. Atrioventriküler Düğüm	33
2.11.5.3. His- purkinje sistemi	34
2.11.6. Elektrokardiyografi; Kayıt, Kalibrasyon ve Ölçüm Teknikleri	35
2.11.6.1. Uygun Ortam	35
2.11.6.2. Elektrokardiyografi Cihazı	35
2.11.7. EKG Uygulama Tekniği	35
2.11.7.1. Konektör (elektrotlar)	36
2.11.7.2. Derivasyonlar	37

2.11.7.3. Köpeklerde EKG pozisyonları	38
2.11.7.4. Kalibrasyonlar	39
2.11.7.5. Filtreler	40
2.11.8. Elektrokardiyografi Komplekslerin Oluşumu	40
2.11.8.1. P dalgasının (atriyal fonksiyon) oluşumu	40
2.11.8.2. PQ veya PR aralığının (atriyoventriküler iletim) oluşumu	41
2.11.8.3. QRS (ventriküler aktivasyonu) oluşumu	42
2.11.8.4. ST segmenti	43
2.11.8.5. T dalgası (ventriküler repolarizasyon) oluşumu	43
2.11.8.6. QT aralığı (ventriküler sistol)	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Hayvan Materyali	45
3.2. Dahil Etme/ Çıkarma Kriterleri	45
3.3. Klinik Muayene	45
3.4. Etiyolojik Hızlı Test Kiti Analizleri	47
3.5. EKG muayenesi	48
3.6. İstatistiksel Analizler	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	70
7. ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	85

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KANİN DİSTEMPER VİRUS İLE ENFEKTE KÖPEKLERDE KLİNİK SKOR İLE ELEKTROKARDİYOGRAFI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FATMA AKDAĞ

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Tez Danışman: Doç. Dr. CANBERK BALIKÇI

Yıl: 2025, Sayfa : 96

Kanin Distemper, köpeklerde mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden multisistemik viral bir hastalıktır. Hastalıktan en fazla etkilenen sistem ve organlar; solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri ve merkezi sinir sistemidir. Bunlarla birlikte kardiomyopati vakaları da bilimsel literatürde bildirilmiştir. Bu araştırma da kanin distemper virus ile enfekte köpeklerde klinik skor ile elektrokardiyografi bulguları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırmanın hayvan materyalini, her iki cinsiyete ait, 3 ila 12 aylık yaş aralığındaki toplam 20 köpek oluşturdu. Kanin distemper virüs (CDV) ile enfekte grup, hayvan hastanesine CDV ile uyumlu klinik bulgularla başvuran ve dahil etme- dışlama kriterlerine göre CDV hızlı tanı testi pozitif olan 10 köpekten oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise rutin aşılama ve genel muayene amacıyla getirilen, klinik ve laboratuvar muayenelerini sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen 10 köpek oluşturmuştur. Her iki gruptaki köpeklere klinik skorlama ve elektrokardiyografik değerlendirme yapıldı. Kanin distemper virüs ile enfekte grup, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında EKG bulguları açısından P (mV)(0,019) ve Pd (0,023) değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken, P (atım/dk) değerinde önemli derecede azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). Klinik skorlama ile elektrokardiyografik değişimlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen pearson korelasyon analizi sonucuna göre, P (mV) ile nörolojik bulgu skoru arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($R=-0,484$) tespit edilmiştir. ST (ms) ile kusma skoru arasına güçlü pozitif korelasyon ($R=0,626$), nörolojik bulgu ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($R=0,471$) tespit edilmiştir. QT (ms) ile oküler akıntı ve kusma skoru arasında güçlü pozitif korelasyon (sırasıyla $R=0,583$, $R=0,589$) tespit edilmiştir. Sonuç olarak CDV ile enfekte köpeklerde aritmi ve kalp frekansında farklılıklar ortaya çıktığı ve kardiyak impuls iletim bozukluğu ile beraber otonomik disfonksiyon geliştiği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Korelasyon, EKG, Distemper , klinik skor, köpek

ABSTRACT

MASTER THESIS

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL SCORE WITH ELECTROCARDIOGRAPHY IN DOGS INFECTED WITH CANINE DISTEMPER VIRUS

FATMA AKDAĞ

**HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION
DEPARTMENT OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE**

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. CANBERK BALIKÇI

Year: 2025, Page : 96

Canine Distemper is a multisystemic viral disease with high mortality and morbidity in dogs. The most commonly affected systems and organs are the respiratory system, gastrointestinal system, skin and central nervous system. Along with these, cases of cardiomyopathy have also been reported in the scientific literature. The aim of this study was to determine the relationship between clinical score and electrocardiography findings in dogs infected with canine distemper virus. The animal material of the study consisted of 20 dogs of both sexes, aged between 3 and 12 months. The canine distemper virus (CDV) infected group consisted of 10 dogs that presented to the animal hospital with clinical findings compatible with CDV and had a positive CDV rapid diagnostic test according to the inclusion-exclusion criteria. The control group consisted of 10 dogs that were brought for routine vaccination and general examination and were determined to be healthy as a result of clinical and laboratory examinations. Clinical scoring and electrocardiographic evaluation were performed in both groups. When the canine distemper virus-infected group was compared with the healthy control group, a statistically significant increase was found in P (mV) (0.019) and Pd (0.023) values in terms of ECG findings, while a significant decrease was found in P (beats/min) value ($p<0.05$). According to Pearson correlation analysis performed to evaluate the relationship between clinical scoring and electrocardiographic changes, a moderate negative correlation ($R=-0.484$) was found between P (mV) and neurologic finding score. There was a strong positive correlation between ST (ms) and vomiting score ($R=0.626$) and a moderate positive correlation with neurologic finding ($R=0.471$). There was a strong positive correlation between QT (ms) and ocular discharge and vomiting score ($R=0.583$, $R=0.589$, respectively). In conclusion, it is thought that arrhythmia and differences in heart frequency occur in CDV-infected dogs and autonomic dysfunction develops with cardiac impulse conduction disorder.

KEYWORDS: Correlation, ECG, Distemper, clinical score, dog

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kanın Distemper Virüsün yapısı	3
Şekil 2.2.	CDV enfeksiyonunun hedef aldığı anatomik bölgeler	4
Şekil 2.3.	Distemper virüs enfeksiyonunun patogenezi	9
Şekil 2.4.	Demyelinizasyon ile birlikte kronik perivasküler infiltrasyon	12
Şekil 2.5.	CDV enfeksiyonunun neden olduğu mine hipoplazisi	15
Şekil 2.6.	Nazal planum (A) ve ayak tabanında (B) hiperkeratoz	15
Şekil 4.1.	P (atım/dk) değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	51
Şekil 4.2.	P mV değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	52
Şekil 4.3.	Pd değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	53
Şekil 4.4.	Nazal akıntı skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	54
Şekil 4.5.	Oküler akıntı skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	55
Şekil 4.6.	Genel durum skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	56
Şekil 4.7.	İştah skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	57
Şekil 4.8.	Dehidrasyon skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	58
Şekil 4.9.	Dermatolojik lezyon skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	59
Şekil 4.10.	Nörolojik bulgu skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	60
Şekil 4.11.	Toplam klinik skorun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Köpeklerde distemper için mevcut teşhis testleri	20
Çizelge 2.2.	EKG'nin kullanım alanları	31
Çizelge 2.3.	EKG elektrodları, renkleri ve uygulama noktaları	36
Çizelge 2.4.	Köpeklerde göğüs elektrodlarının bağlantı noktaları	37
Çizelge 3.1.	Kanin Distemper Virus Modifiye Klinik Skorlaması	45
Çizelge 4.1.	Araştırmada yer alan her iki gruptaki köpeklerin EKG muayene ile klinik skorlama sonuçlarının istatistiksel verileri	49
Çizelge 4.2.	Gruplara göre klinik skorlama ve EKG verilerinin arasındaki korelasyon bulguları	62

KISALTMALAR

AAHA : amerikan animal hospital association

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE : anjiyotensin converting enzim

AF : Atriyal Fibrilasyon

BOS : Balance of System (Sistem Dengesi)

Ca²⁺ : Kalsiyum

CCV : kanin korona virüs

CPV : kanin parvo virüs

cTnI : kardiyak troponin I

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Hz : Frekans Birimi (Hz)

IFN : Interferon necrosis factor

IgA-IgG-IgM : İmmüoglobülin A-G-M

IL : İnterlökin

IV : Intravenöz

m : metre

mm : Milimetre

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS : Merkezi sinir sistemi

mV : Milivolt

mV : Milivolt

Na⁺ : Sodyum

PT-PCR : revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

RNA : Ribonucleic Acid

SLAM : sinyal lenfositik aktivasyon molekülü

sn : Saniye

SSPE : subakut sklerozan panensefalit

WSAVA : dünya küçük hayvan veterinerlik derneği

°C : Santigrat derece

1. GİRİŞ

Kanin distemper, *Paramyxoviridae* ailesinde *Morbillivirus*'un neden olduğu bulaşıcı ve sık görülen viral kaynaklı bir hastalıktır. Hastalık aerosol ve direkt temas ile bulaşır. Trebbien ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada ayrıca pirelerin (*Ceratophyllus sciurorum*) Kanin Distemper Virus (CDV) içerdiğini ve yabani bir gelincikte CDV'nin horizontal aktarımının meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır. Hastalıktan yüksek vücut sıcaklığı, seröz akıntı, nazal akıntı, respiratorik sistemin etkilenmesi durumlarında da öksürük gelişebilmektedir. Sekonder bakteriyel etkenlerin eklenmesiyle gastrointestinal sistem bulguları da görülebilmektedir. Ayrıca, virus genusunun en belirgin özelliği geçicidir olsa şiddetli immunsupresyona neden olmasıdır (Von Messling ve ark., 2003).

Klinik semptomlar etkenin virulansına, çevresel etmenlere ve immuniteye bağlı olarak gelişmektedir. Lökopeniye bağlı gelişen sekonder enfeksiyonlar prognozu kötüleştirir. En fazla etkilenen sistem ve organlar; solunum, gastrointestinal, deri ve merkezi sinir sistemidir. Nörolojik bulgular akut durumun düzelmesinden 1-3 hafta içerisinde ortaya çıkabilmektedir (Vandervelde & Cachin, 1992). Higgins ve ark. (1981) kanin distemper virüs ile ilişkili kardiyomiyopati gelişebileceğini bildirmiştir.

Hastalığın klinik şiddetinin skorlama yöntemiyle belirlendiği bir yöntem geliştirilmiştir (Gill ve ark., 2004). Bu yöntem, modifiye edilerek daha detaylı bir hale getirilmiştir (Değirmençay, 2023). Bu klinik skorlama yöntemi ile hastalığın şiddeti hakkında bilgi alınmasının yanında prognoz hakkında da bilgi verdiği görülmektedir.

Kalbin her döngüsündeki elektriksel aktivitenin artışı ile eksi konektörler aracılığıyla büyütüp kâğıt üzerine kaydeden alete elektrokardiyograf, bu işlem sonucu oluşan traseye elektrokardiyogram, kayıt ile yorumlama işlemine de elektrokardiografi (EKG) denmektedir. Elektrokardiografi hayvan ve beşerî tıbbında kalbin üzerine etki gösteren hastalıkların ayırımında ve tanısında başvurulan yöntemdir. Aritmiler, endokrin bozukluklar (tirotoksikozis vb), kardiyak gözlem (anestezi, travma vb), elektrolit dengesizliği (K^+ , Ca^{++}), kalp kompartımanlarında dilatasyon, asit- baz anormallitesi, ilaç etkileri ya da toksisite, şok, pankreatitis, miyokardiyal hastalık, dispne, kongenital kalp hastalıkları, senkop ya da nöbet, edinsel valvular kalp hastalıkları, kalpte üfürüm, perikardiyal hastalık, gallopritm, kalp yetmezliği, geriyatrik/ preoperatif değerlendirme ve çeşitli enfeksiyöz

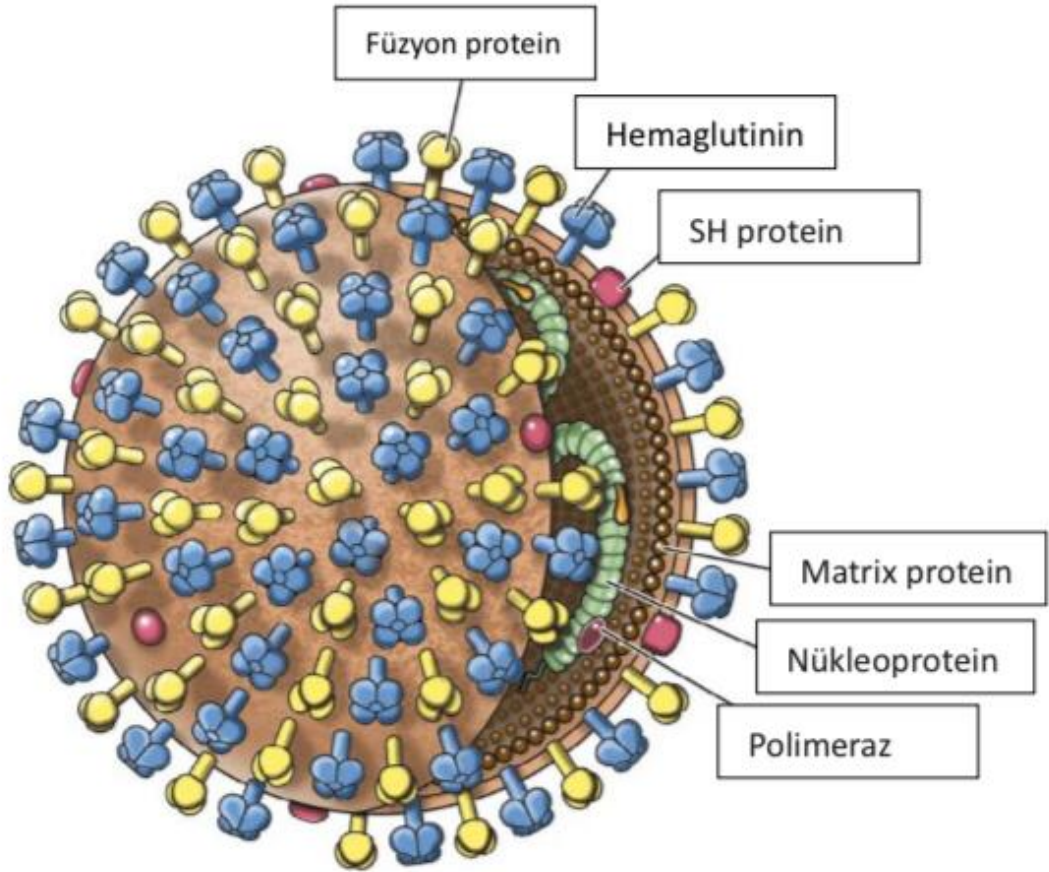
hastalıklar EKG'nin endikasyonları olarak sayılabilmektedir. Kanin distemper hakkında kardiyovasküler sistem üzerine yapılan araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir araştırmada 8 kanin distemper ile enfekte hasta grubunun (Güneş ve ark., 2014) EKG incelemelerinde R dalga boyunda uzama, T dalgası amplitüdünde genişleme, P dalgası amplitüdünde artış, sinüs taşikardisi ve sinüs aritmi bulguları belirlenmiştir. Ayrıca distemper ile enfekte köpeklerin serum kardiyak troponin I (cTnI) değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu araştırma (Güneş ve ark., 2014) daha çok, cTnI hızlı test kitlerinin distemperda kullanımı ile ilişkili olduğundan dolayı EKG bulguları üzerinde istatistiksel ve matematiksel olarak durulmamıştır. Konu hakkında araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Kanin distemper, multisistemik, aşısı bulunmasına rağmen ölümcül ve oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalık üzerine oldukça çalışma mevcuttur. Ancak hastalığın kardiyolojik açıdan değerlendirildiği araştırma sayısı oldukça azdır. EKG yönünden hastalığının incelendiği az sayıda araştırma mevcuttur (Yazarın Google scholar, Web of science'da "distemper, dog, ECG" anahtar kelimeleri ile taramalarına göre). Yapılan bir araştırmanın amacı ve hipotez odağı hızlı test kitlerinin kullanımının değerlendirmesi olduğundan dolayı EKG üzerine bir matematiksel ve istatistiksel veri arayışına gidilmemiştir (Güneş ve ark., 2014). Yapılan bir diğer araştırmada (Araujo, 2017) ise distemper ile enfekte köpeklerde EKG ve Ekokardiyografik muayene gerçekleştirilmiştir. Ancak distemper ile enfekte köpeklerin klinik skor ve klinik bulgular ile EKG arasındaki ilişki değerlendirilmemiş olup bu çalışma ile ilk defa ortaya konmuştur.

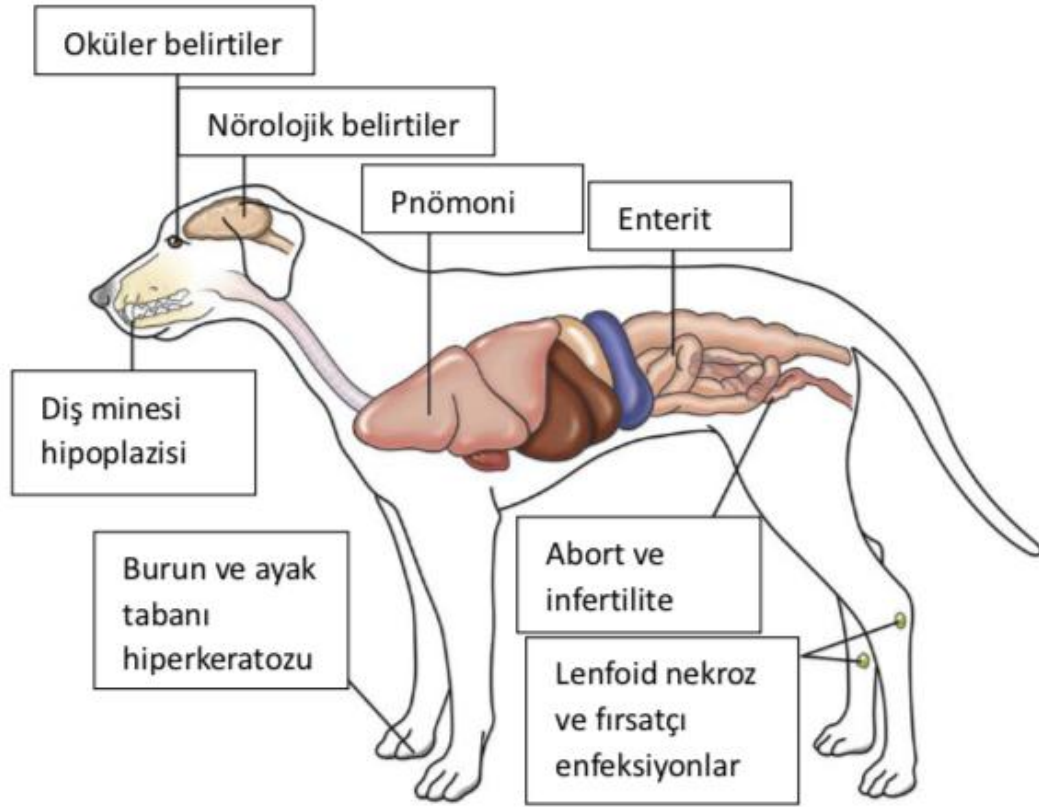
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Etiyoloji

Kanin distemper, evcil köpeklerin ve vahşi hayvanların dünya çapında önemli bir hastalığıdır (Greene, 2013). *Morbillivirus* cinsine (*Paramyxoviridae* ailesi) ait zarflı, pleomorfik negatif sarmallı bir RNA virüsü olan CDV'den kaynaklanır (Greene, 2013). CDV, insan kızamık virüsü ve rinderpest virüsü ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle kızamık virüsü enfeksiyonlarının patogenezi için bir model olarak kullanılmıştır. Kanin distemper virüsünün dış zarfı, hücresel bağlanma ve girişte önemli olan hemagglutinin (H) ve füzyon (F) proteinlerini içerir (Şekil 2.1) (Sykes, 2014). Kanin distemper, öncelikle gastrointestinal (GI), solunum ve nörolojik sistemleri etkileyen ciddi, multisistemik bir hastalığa yol açabilir (Şekil 2.2) (Sykes, 2014).



Şekil 2.1. Kanin Distemper Virüsünün yapısı



Şekil 2.2. CDV enfeksiyonunun hedef aldığı anatomik bölgeler

Kanın distemper virüsün konakçı tür spektrumu geniştir. Karasal memelilerin yanı sıra suda yaşayan memelileri de içerir ve Carnivora (Canidae, Mustelidae, Procyonidae ve Felidae'yi içeren 12 ailede), Rodentia (dört aile), Primates (iki aile), Artiodactyla (üç aile) ve Proboscidea (bir aile) takımlarını etkiler (Martinez-Gutierrez & Ruiz-Saenz, 2016). Gelincikler de distemper hastalığına karşı oldukça hassas olup evcil kediler etkilenmez. Rakun gibi yabani türlerinin saçtığı virüsler evcil köpekleri enfekte edebilir. Ayrıca köpeklerin de saçtığı virüsler yıkıcı hastalık salgınları ve yüksek ölüm oranlarıyla yaban hayatı popülasyonları için önemli bir tehdit olabilmektedir (Craft ve ark., 2009; Sun ve ark., 2010). ABD'nin Pensilvanya eyaletindeki çakallarda, kızıl tilkilerde ve gri tilkilerde yüksek oranda anti-CDV antikorları tespit edilmiş ve bu oran evcil köpek ve yabani kanin popülasyonları arasında meydana gelen yayılmanın derecesi hakkında endişelere yol açmıştır (Kimpston ve ark., 2022). Bulaşıcı üst solunum yolu hastalığı (köpek kulübesi öksürüğü) belirtileri gösteren evcil köpeklerde distemper önemli bir ayırıcı tanıdır ve distemper kanin parvovirüs (CPV) enteritini de taklit edebilir. SnyderHill, A75/17 ve R252 suşları gibi bazı izolatlar oldukça virülan ve nörotropiktir (Greene, 2013). SnyderHill suşu polioensefalomyelitise neden olurken, son iki suş demiyelinizasyona neden olur (Greene, 2013). Diğer suşların MSS lezyonlarına yol açma kabiliyetleri farklılık göstermektedir. N ve M genleri tarafından kodlanan

proteinlerin özellikleri de viral persistansı ve MSS hastalığına neden olma yeteneğini etkiler (Greene, 2013).

2.2. Epidemiyoloji

Moleküler teknikler, virüs epidemiyolojisini incelemek ve duyarlı hayvanlarda çeşitli suşların dolaşım dinamiklerini araştırmak için yararlıdır. CDV suşları üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, H geninin diğer CDV genlerine göre daha yüksek genetik ve antijenik varyasyona maruz kaldığını ortaya koymuştur (Martella ve ark., 2008). F proteininin amino asit dizisi farklı CDV suşları arasında yaklaşık %4 değişkenlik gösterir ki bu da diğer yapısal proteinlerin değişkenlik aralığında yer alırken, CDV H proteinleri yaklaşık %10 değişkenlik göstermektedir (Greene 2013). H proteinindeki sekans varyasyonu, önemli epitopların bozulmasıyla nötralizasyonla ilgili bölgeleri etkileyebilir. H genindeki belirgin genetik çeşitliliğe dayanarak, çoğu CDV saha suşunu Amerika-1 ve -2, Asya-1 ve -2, Avrupa ve Arktik olarak adlandırılan altı ana genetik soy olarak karakterize etmek mümkündür (Carpenter ve ark., 1998; Martella ve ark., 2006). Bunlar coğrafi modellere göre çeşitli şekillerde dağılmıştır, ancak köken türlerinden bağımsızdır. En büyük genetik ve antijenik çeşitlilik aşı suşları (America-1 soyu) ile diğer CDV soyları arasındadır (Iwatsuki ve ark., 2000; Mochizuki ve ark., 2002). Saha CDV izolatlarına karşı geliştirilen serumlar, aşı suşlarına kıyasla homolog virüse karşı 10 kata kadar daha yüksek nötralize edici titrelerle sahip olabilir (Harder ve ark., 1996). Bu tür antijenik varyasyonların aşı bağışıklamasıyla indüklenen korumayı etkilemesi olası olmasa da, H proteininin kilit epitoplarındaki kritik amino asit süstitüsyonlarının, aşılanmamış genç yavruların anne kaynaklı sınırlı antikor repertuarından kaçmasına izin vererek saha CDV suşları tarafından enfeksiyon riskini artırması mümkündür. Bazı CDV suşlarının daha virülan olduğu veya farklı tropizm ile ilişkili olduğu görülmektedir, ancak bu, belirli bir CDV soyuna özgü özelliklerden ziyade çeşitli suşlar arasındaki bireysel varyasyonlara dayanmaktadır (Lendnick ve ark., 2004).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, CDV'nin Türkiye'de evcil ve yabani karnivorlar arasında yaygın olduğunu ortaya koymuştur (Çalışkan 2007; Oğuzoğlu ve ark., 2018; Çaltık & Kale, 2020). Türkiye'de farklı bölgelerde yürütülen çeşitli çalışmalar, CDV'nin yaygınlığına ve bölgesel dağılımına dair önemli veriler sunmaktadır.

Gençay (2004) tarafından İstanbul, Ankara ve Muğla illerinde klinik olarak sağlıklı kabul edilen 609 köpekte yürütülen bir seroepidemiolojik çalışmada,

CDV'ye karşı gelişen antikor pozitifliği %9,03 olarak bildirilmiştir. Bu sonuç, asemptomatik bireylerde de virüsle karşılaşma oranının dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

CDV'nin moleküler düzeyde tanımlanmasına yönelik olarak yapılan çalışmalarda daha yüksek pozitiflik oranları dikkat çekmektedir. Örneğin, Çalışkan (2007), Ankara'da klinik bulgulara göre seçilen 157 hayvandan alınan örneklerde RT-PCR yöntemiyle yaptığı inceleme sonucunda, 67 hayvanda viral nükleik asit varlığı saptamıştır. Benzer şekilde, Yeşilbağ ve ark. (2007) tarafından Uludağ Üniversitesi Küçük Hayvan Kliniği'ne getirilen 39 şüpheli vakadan 15'inde CDV pozitifliği raporlanmıştır.

Karaoğlu (2013) tarafından yapılan bir araştırmada, Ankara'da CDV ve Canine Parvovirus (CPV) yaygınlığı birlikte değerlendirilmiştir. Viral enfeksiyon şüphesiyle başvuran 79 köpekten alınan 143 örneğin PCR analizleri sonucunda 13 köpekte (%16) CDV, 40 köpekte (%50) CPV pozitif bulunmuş; 26 köpekte ise her iki virüs yönünden negatif sonuç alınmıştır.

Farklı coğrafi bölgelerdeki çalışmalar da benzer şekilde değişken prevalans oranlarına işaret etmektedir. Adana ve Konya'da yürütülen bir çalışmada, CDV şüphesi taşıyan 116 köpekten elde edilen örneklerde pozitiflik oranı sırasıyla %58,3 ve %61,2 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, bu yüksek oranları örneklerin yalnızca klinik bulgu gösteren hayvanlardan toplanmış olmasına bağlamıştır (Esin, 2014).

Saltık (2018), Antalya, Burdur ve Isparta illerinden toplanan 50 köpeğin %78'inde (39/50) CDV izolasyonu yapmış, aynı hayvanlardan alınan toplam 250 örneğin 105'inde (%42) CDV genomunu tespit etmiştir. Bu çalışma, virüsün bölgede önemli ölçüde dolaşımda olduğunu ve yayılımın geniş çaplı olabileceğini göstermektedir.

Tüm bu veriler, Türkiye'de CDV'nin hem klinik hem de subklinik düzeyde önemli bir yaygınlığa sahip olduğunu göstermekte; farklı tanı yöntemlerinin bir arada kullanılarak epidemiyolojik durumun daha net bir şekilde ortaya konulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yakın zamanda enfekte olmuş (subklinik veya hastalıklı) hayvanlar arasındaki temas, virüsü bir popülasyonda tutar ve yavruların doğumu enfeksiyon için duyarlı bir popülasyon sağlamaya neden olmaktadır. Uygun şekilde aşılanmamış köpekler

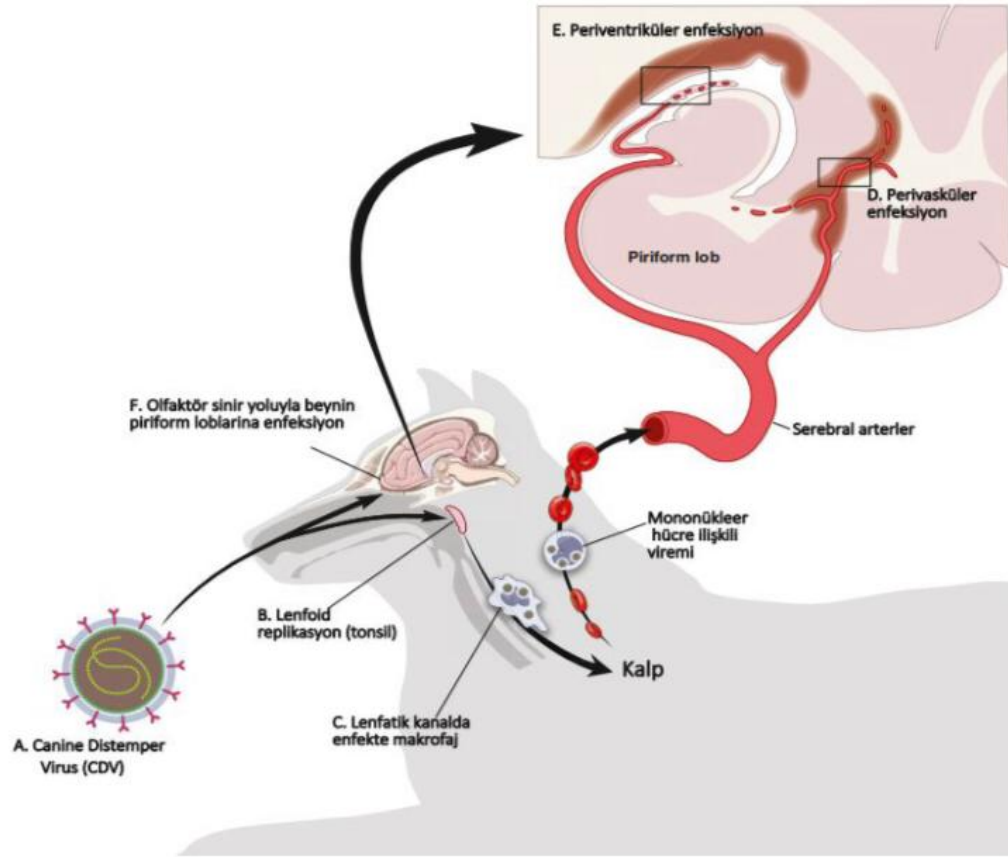
stres, bağışıklık sisteminin baskılanması veya hastalıklı bireylerle temas sonrasında enfekte olabilmektedirler. Serolojik araştırma sonuçlarına göre, enfeksiyon oranının hastalık oranından daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Corrain ve ark., 2007), bu da genel köpek popülasyonunda belirli bir derecede doğal ve aşı kaynaklı bağışıklığı yansıtmaktadır. Birçok duyarlı köpek subklinik olarak enfekte olabilir ancak hastalık belirtisi göstermeden virüsü atlatılabilir. İyileşen köpeklerin çoğu virüsü tamamen elimine etse de bazıları MSS'lerinde virüs barındırabilir.

Farklı bölgelerden ve farklı ırkların barındırıldığı köpeklerde spontane distemper hastalığının yaygınlık oranı, süttten kesildikten sonra yavru köpeklerde anneden geçen antikorların kaybı ile ilişkili olarak 3 ila 6 aylıkken en yüksektir. Buna karşılık, duyarlı, izole köpek popülasyonlarında hastalık şiddetli ve yaygın olup her yaşı etkilemektedirler. 2-4 aylık köpeklerde diyare, üveitis gibi ekstrasöral bulgular ve quadripleji gibi nöral bulguların görülme sıklığı daha düşükken, aynı bulgular 5-8 aylık köpeklerde daha yüksek oranda görüldüğü ortaya konulmuştur (Gülersoy ve ark., 2023). Irklar arasında artan duyarlılıktan şüphelenilmiştir ancak tespit edilmemiştir. Brakiosefalik köpeklerin dolikosefalik ırklara kıyasla daha düşük hastalık, ölüm ve sekel prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir. Aşılama hastalığın görülme sıklığını azaltmış olsa da köpek kulüpleri, büyük yetiştirme tesisleri ve barınak ortamları gibi yetersiz bağışıklığa sahip çok sayıda genç köpeğin bir arada bulunduğu yerlerde distemper hala önemini korumaktadır. Aşılamanın yapıldığı bölgelerde maternal antikorlarını kaybetmiş yavru köpekler yatkındır, ancak bazen hastalık daha yaşlı, aşılanmış köpeklerde de görülür (Blixenkrone- Moller ve ark., 1993; Amude ve ark., 2007; Richards ve ark., 2011). Zarflı bir virüs olan CDV, çevreye duyarlıdır (oda sıcaklığında 1 günden az hayatta kalır) ve ısı, kurutma ve dezenfektanlarla kolayca inaktive edilir; bu nedenle, enfekte köpekler arasındaki temas virüsün bulaşmasını sürdürmek için önemlidir (Greene, 2013).

2.3. Patogenezi

Kanin distemper virüs oldukça bulaşıcıdır ve damlacık çekirdekleri ve büyük partiküllü aerosol iletimi yoluyla yayılır. Trebbien ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada ayrıca pirelerin (*Ceratophyllus sciurorum*) kanin distemper virüs içerdiğini ve yabancı bir gelincikte CDV'nin dikey aktarımının meydana geldiğini ortaya koymuştur. Köpekler genellikle CDV'ye subklinik veya klinik olarak etkilenmiş köpekler tarafından saçılabilen enfekte oronazal sekresyonlarla temas yoluyla maruz kalırlar (Greene, 2013). Virüs başlangıçta üst solunum yolları ve tonsillerdeki lenfoid doku içindeki monositleri enfekte eder ve daha sonra lenfatik ve kan yoluyla tüm

retiküloendotelyal sisteme yayılır (Şekil 2.3)(Sykes, 2014). Kanin distemper virüs 24 saat içinde doku makrofajlarında çoğalır ve bu hücrelerde lokal lenfatikler yoluyla bademciklere ve bronşiyal lenf düğümlerine yayılır (Appel, 1969). 4 ila 6 gün içinde virüs çoğalması dalaktaki lenfoid foliküllerde, mide ve ince bağırsakların lamina propriyasının bağırsakla ilişkili lenfatik dokusunda, mezenterik lenf düğümlerinde ve karaciğerdeki kupffer hücrelerinde meydana gelir (Greene, 2013). Virüsün hemaglutinin kısmı, konak hücrelerin yüzeyinde bulunan sinyal lenfositik aktivasyon molekülüne (SLAM) bağlanır (Greene, 2013). SLAM, immünoglobulin süper ailesinin bir membran glikoproteinidir. CDV'nin yanı sıra diğer morbillivirüslerin hücreye girişi için önemlidir ve hastalığın patogenezinde kilit bir moleküldür (Yanagi ve ark., 2006). SLAM, olgunlaşmamış timositler, aktive lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından ifade edilir. Lenfosit popülasyonunun önemli bir kısmının ve özellikle CD4+ T hücrelerinin doğrudan viral yıkımı kan, bademcikler, timus, dalak, lenf düğümleri, kemik iliği, mukoza ile ilişkili lenfoid doku ve hepatik kupffer hücrelerinde meydana gelir (Von Messling ve ark., 2004; Von Messling ve ark., 2006 Beineke ve ark., 2009). Lenfositlerin kitlesel yıkımı, enfeksiyondan birkaç gün sonra ortaya çıkan başlangıç lenfopenisi ve geçici ateş ile sonuçlanır. Akut CDV enfeksiyonu lenfositik apoptozise, T-hücre tükenmesine ve uzun süreli immünosupresyona neden olur (Krakowka ve ark., 1980; Kumagai ve ark., 2004; Von Messling ve ark., 2006). Prenatal ve neonatal distemper enfeksiyonları hayatta kalan yavrularda immün yetmezliğe neden olabilir ve parvovirüs gibi diğer virüsler, *Clostridium piliforme* gibi bakteriler veya *Neospora caninum* gibi protozoalarla eş zamanlı enfeksiyonları daha şiddetli hale getirebilir (Headley ve ark., 2009).



Şekil 2.3. Distemper virüs enfeksiyonunun patogenezi

Kanın distemperin 8 ile 9. günlerde epitel ve MSS dokularına daha fazla yayılması muhtemelen nektin 4 reseptörünü (Alves ve ark., 2015) kullanan hücre ilişkili ve plazma faz viremi olarak hematogen yolla gerçekleşir (Greene, 2013). Yoğunluğu köpeğin humoral ve hücre aracılı bağışıklık durumuna bağlıdır (Greene, 2013). Aşılama sonrası 14. günde yeterli CDV antikor titrelerine ve hücre aracılı sitotoksositeye sahip hayvanlar virüsü çoğu dokudan erkenden temizler ve hiçbir klinik hastalık belirtisi göstermez. Kanin distemper enfeksiyonundan iyileşme, uzun süreli bağışıklık ve viral dökülmenin durması ile ilişkilidir. Orta düzeyde hücre aracılı bağışıklık yanıtı olan ve 9 ile 14. günlerde antikor titreleri geciken köpeklerin epitel dokularına virüs yayılır. Gelişen klinik belirtiler, antikor titresi arttıkça ve virüs çoğu vücut dokusundan temizlendikçe sonunda çözülebilir (Greene, 2013).

Bağışıklık durumu zayıf olan köpeklerde aşılama sonrası 9 ile 14. günlerinde virüs deri, ekzokrin ve endokrin bezler ve GI, solunum ve genitoüriner sistem epitelini dahil olmak üzere birçok dokuya yayılır. Bu köpeklerdeki klinik hastalık belirtileri genellikle şiddetlidir ve virüs genellikle ölene kadar dokularında kalır. Kalıcılığın sık görüldüğü yerlerden biri deridir (Greene, 2013). Bu durum özellikle de vezikül, püstül ve inklüzyon cisimciği oluşumuyla birlikte hiperkeratoz ve parakeratozla

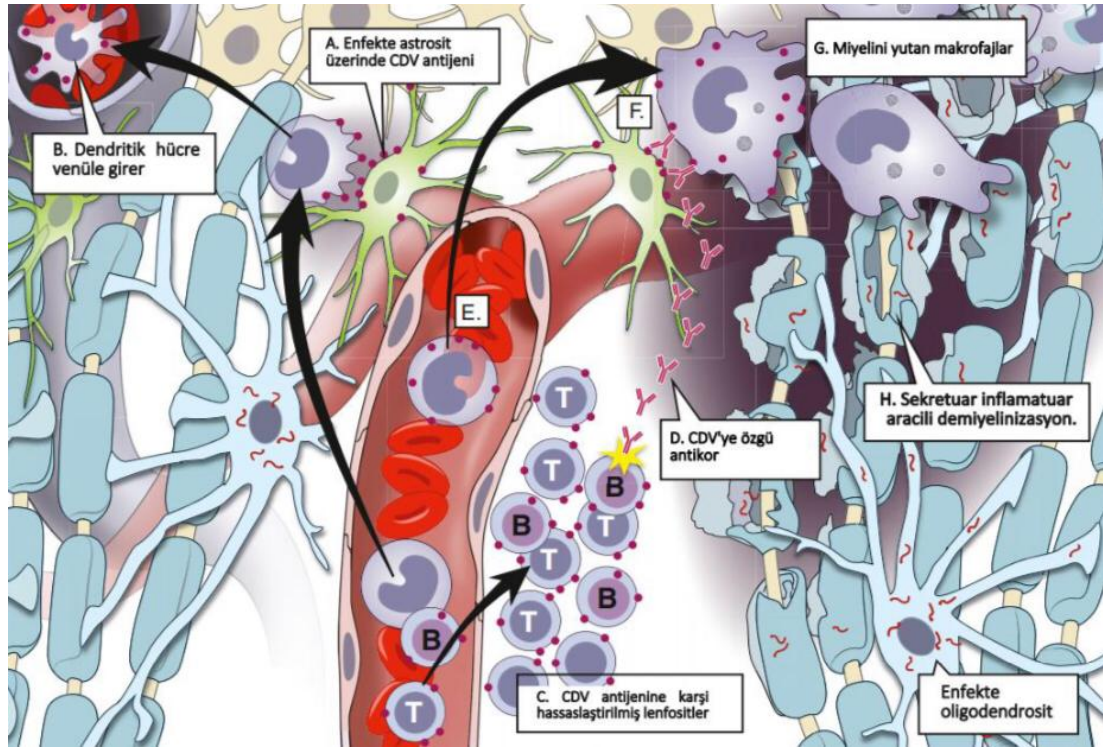
ilişkili ayak taban yastıkları (sert ayak taban yastığı hastalığı) ile karakterizedir (Maeda ve ark., 1994). Viremi döneminde ayak tabanı epiteline giren virüs, bazal keratinositlerin çoğalmasına neden olarak hiperkeratozla sonuçlanır; ancak ne virüs ne de nükleik asidi süresiz olarak kalıcı görünmektedir (Grone ve ark., 2003 a; Grone ve ark., 2003 b; Engelhardt ve ark., 2005). Virüsle enfekte ayak tabanı epidermal hücrelerinde sitokin ekspresyonu artar (Grone ve ark., 2004 a; Grone ve ark., 2004 b). Viral H protein gen dizisindeki değişiklik bu viral adaptasyonla ilişkilendirilmiştir (Rivals ve ark., 2007).

Nöroinvazyon, viremi şiddetli ise ortaya çıkar ve bu da konakçı tarafından verilen sistemik bağışıklık yanıtına bağlıdır. Köpeklerde, serbest veya lenfositlerle ilişkili virüs, kan-beyin bariyerini veya koroidpleksus yoluyla BOS'u geçerek beyne girebilir ve burada periventriküler ve subpial yapılara yayılarak ortaya çıkan lezyonların dağılımını açıklayabilir (Vandeveld & Zurbriggen, 2005). Genç yavrularda rinensefalik yapıların (piriform ve temporal loblar dahil) seçici polioensefalomalazisinin CDV'nin koku istilasından kaynaklanması mümkündür (Lisiak & Vandeveld, 1979).

Oluşan lezyonun tipi ve MSS içindeki enfeksiyonun seyri, maruz kalma sırasında konağın yaşı ve bağışıklık yeterliliği, virüsün nörotropik ve bağışıklık sistemini baskılayıcı özellikleri ve enfeksiyondan sonra lezyonların incelendiği zaman dahil olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır. Gri madde lezyonları nöronal enfeksiyon ve nekrozun sonucu olarak ortaya çıkar ve polioensefalomalaziye yol açabilir. Bununla birlikte, nöronal enfeksiyon, minimal sitoliz kanıtı ve viral inklüzyon cisimciklerinin birikimi ile de ortaya çıkabilir. Mikroglial ve astroglial hücrelerde üretken viral replikasyonun ardından beyaz maddede demiyelinizasyon meydana gelmektedir. Miyelin üreten oligodendrositlerde enfeksiyon viral transkripsiyonla sınırlanmakta ve bu da muhtemelen oligodendroglial hücrelerin metabolik işlev bozukluğuna ve dejenerasyonuna yol açar. Sonuç olarak miyelin gen ekspresyonunun aşağı regülasyonu yoluyla demiyelinizasyon gelişir (Vandeveld & Zurbriggen, 2005). Diğer çalışmalar demiyelinizasyonun aksonal hasara bağlı sekonder olabileceğini işaret etmektedir (Ulrich ve ark., 2014).

İmmünoşüpresyon nedeniyle, akut lezyonlarda klasik enflamasyon belirtileri görülmez, ancak CDV nükleokapsid proteininin varlığına ve artan IL-8 aktivitesine yanıt olarak akut distemper ile enfekte köpeklerde MSS boyunca CD8+ T hücrelerinde belirgin bir artış vardır (Tipold ve ark., 1999; Tipold ve ark., 2001). Yüksek IFN- γ seviyelerinden kaynaklanabilecek yaygın MHCII upregülasyonu da

kabul edilmiştir (Alldinger ve ark., 1996); bu durum genel olarak viral enfeksiyonlarda sıklıkla görülür (Tsai ve ark., 1982). MHC moleküllerinin yukarı regülasyonunun yanı sıra, distemperdeki mikrogial hücreler reaktif oksijen radikallerinin salgılanmasında artış gösterir (Stein ve ark., 2004). Proinflamatuvar sitokinler distemper lezyonlarında yukarı regüle olurken, antiinflamatuvar sitokinler değişmeden kalır (Spitzbarth ve ark., 2012). Kanin distemper virüs ensefalitisin subakut ve kronik evresinde, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları gelişir (Şekil 2.4) (Sykes, 2014). Çünkü bu hayvanlar vücuttaki lenfoid tükenmeden kurtulmaktadır ve T ve B lenfosit popülasyonlarında önemli bir artış vardır. Bu hücreler güçlü bir humoral immün yanıtı neden olur ve artmış intratekal virüs nötralize edici antikorlar mevcuttur (Mitchell ve ark., 1991; Wunschmann ve ark., 1999). Kanin distemper virüse karşı antikorların MSS lezyonlarındaki enfekte makrofajlarla etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin salınımıyla aktivasyonlarına neden olduğu görülmektedir. Bu aktivite, “masum seyirci” mekanizması yoluyla oligodendrogial hücrelerin ve miyelinin daha fazla tahrip olmasına yol açabilir (Burge ve ark., 1989; Botteron ve ark., 1992). Dolayısıyla, bu aşamada demiyelinizasyon için patojenik mekanizma viral müdahale değil, bağışıklık sisteminin yanıtıdır. Konakçı bağışıklık sistemi virüse yanıt verene kadar MSS'de viral yayılım genişlemişse, ölümcül sonuçlara yol açan yaygın hasar meydana gelir. Bazı hayvanlar CDV'nin enflamatuvar lezyonlardan tamamen temizlenmesi nedeniyle iyileşebilir. Sıklıkla, CDV beyinde kalıcıdır (Muller ve ark., 1995). Kronik ilerleyici veya nadiren kronik nükseden bir hastalıkla sonuçlanan enflamatuvar yanıtı ve kollateral beyaz madde hasarını tetiklemeye devam eder. Kalıcılık, viral nükleokapsidlerin sitolitik olmayan hücreden hücreye yayılmasıyla ilişkilidir. Enfeksiyon bağışıklık sistemi tarafından tespit edildiğinde, ilişkili bir enflamatuvar yanıtla birlikte, CDV enflamatuvar odaktan uzak bir alana çok öncesinden yayılmıştır. Böylece CDV, henüz bilinmeyen bir glial reseptör kullanarak astrogial ağ üzerinden hızla yayılarak bağışıklık sistemini atlatır. Yaşlı köpek ensefalitisi, çocuklarda kızamık virüsünün neden olduğu bir hastalık olan subakut sklerozan panensefalite benzer kronik ilerleyici demiyelinizan panensefalitis olarak ortaya çıkan, son derece nadir görülen, zayıf karakterize edilmiş bir distemper formudur. Yaşlı köpek ensefaliti terimi yanlış bir isimlendirmedir, çünkü etkilenen köpekler mutlaka yaşlı değildir. Bu köpeklerin beyinlerinde immünohistokimya ve RT-PCR testleri ile virüs tespit edilmiştir (Headley ve ark., 2009).



Şekil 2.4. Demiyelinizasyon ile birlikte kronik perivasküler infiltrasyon

2.4. Klinik Belirtiler

Kanin distemper virüs, klinik belirtilerin başlamasından önce, enfeksiyondan sonraki 5. günden itibaren tüm salgı ve ekstremlerde bulunur. Virüsün saçılımı 3 ile 4 ay kadar devam edebilir, ancak genellikle 1 ile 2 hafta sonra düzelir (Greene, 2013).

Köpeklerde görülen distemper hastalığının klinik belirtileri önemli ölçüde değişkenlik gösterir ve virüs türüne, konakçının yaşına ve bağışıklık durumuna, ayrıca diğer virüs ve bakterilerle eş zamanlı enfeksiyonlara bağlıdır. Birçok köpekte subklinik enfeksiyon yaşarken, diğerleri hızla ilerleyen enfeksiyon ve ardından ölüm meydana gelir. Kuluçka süresi 3 ile 6 gün arasında değişir. Solunum veya GI bulgular diğer solunum veya enterik virüs ve bakterilerin neden olduğu belirtilerden ayırt edilemeyebilir veya belirtiler, sahibi tarafından fark edilmeyecek kadar hafif olabilir (Greene, 2013).

2.4.1. Sinir Sistemi Formu

Nörolojik belirtilerin türü, eşlik eden sistemik hastalığın varlığı, köpeğin yaşı, aşılanma ve bağışıklık durumu ve nörolojik belirtilerin sıklığı gibi değişkenler göz önünde bulundurularak CDV ile ilişkili beş nörolojik sendrom tanımlanmıştır. Bunlar: yavru köpeklerde köpek distemper ensefalomyelitisi, yetişkin köpeklerde multifokal distemper ensefalomyelitisi, kronik nükseden distemper

ensefalomiyelitisi, aşı sonrası distemper ensefalomiyelitisi ve yaşlı köpek ensefalomiyelitisi (Headley ve ark., 2009). Gülersoy ve ark. (2020) yaptıkları bir vaka raporunda 13 yaşındaki bir köpekte yaşlı köpek ensefalomiyelitis varlığını ortaya koymuşlardır. Akut vakalarda, belirgin perivasküler infiltrasyon olmaması, CDV ile enfekte oligodendrositlerde miyelin sentezinin azalması ve metabolik işlev bozukluğu ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonu nedeniyle primer demiyelinizasyon enflamasyonla ilişkili değildir (Vandevalde ve Zurbriggen, 2005). Kronik vakalarda, demiyelinizasyon CDV'ye özgü immün yanıtın tetiklediği enflamasyonla ilişkilidir (Griot ve ark., 1989).

Nörolojik belirtiler genellikle sistemik hastalığın iyileşmesinden 1 ila 3 hafta sonra başlar; ancak hangi köpeklerde nörolojik bozuklukların gelişeceği bilinmemektedir. Nörolojik belirtiler multisistemik hastalıkla aynı zamana denk gelebilir veya daha az yaygın olarak haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Nörolojik belirtiler sıklıkla ekstrasöral belirtileri olmayan veya çok hafif olan olgularda gelişir (Tipold ve ark., 1992). Nörolojik belirtiler ister akut ister kronik olsun, tipik olarak ilerleyicidir. Aralıklı bir iyileşme ile birlikte kronik nükseden nörolojik bozulma ve daha sonra üst üste binen akut nörolojik işlev bozukluğu atakları meydana gelebilir. Köpek distemperinin nörolojik komplikasyonları, prognozu ve enfeksiyondan iyileşmeyi etkileyen en önemli faktörlerdir. Nörolojik belirtiler MSS'nin tutulan bölgesine göre değişir. Bazı köpeklerde meningeal enflamasyonun bir sonucu olarak hiperestezi ve servikal veya paraspinal rijidite bulunabilir (Greene, 2013).

Nöbetler, serebellar ve vestibüler bulgular, duyuşsal ataksi ile birlikte paraparezi veya tetraparezi ve miyoklonus yaygındır. Nöbetler, virüs tarafından hasar gören ön beyin bölgesine bağlı olarak herhangi bir türde olabilir. Miyoklonus (kasların aynı anda güçlü bir şekilde kasılmasıyla istemsiz seğirmesi) diğer nörolojik belirtiler olmadan da görülebilir. Miyoklonus, CDV ile ilişkili ensefalomiyelitli köpeklerde karakteristik ve tipik bir belirtidir. Ancak, CDV enfeksiyonunun sinirsel formu miyoklonus ve sistemik tutulum olmadan da ortaya çıkabilir. CDV enfeksiyonu için spesifik olduğu düşünülse de miyoklonus köpek ve kedilerin diğer paramiksovirus enfeksiyonlarında ve daha az yaygın olarak MSS'nin diğer enflamatuvar durumlarında da görülebilir (Tipold, 1995). Miyoklonusun ritmik fleksor-ekstensör kasılmaları köpek uyanırken de görülebilir, ancak daha çok uyku sırasında ortaya çıkar. CDV ile ilişkili nöropatisi olan köpeklerde birçok çalışma olmasına rağmen (Amude ve ark., 2012; Gülersoy ve ark., 2022), CDV enfeksiyonunun klinik semptomları değerlendiren veriler yalnızca klasik ders

kitaplarında veya derlemelerde mevcuttur (Amude ve ark., 2012). Tüm klinik görünümü değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

2.4.2. Solunum Sistemi Formu

Solunum yolu tutulumu olan köpeklerde ateş, bilateral seröz ve nazal oküler akıntılar, konjunktivitis ve spontane öksürük görülebilir. Virüsün bağışıklık sisteminin baskılanması sonucunda gelişen ikincil bakteriyel enfeksiyonlar, mukopürülan burun ve göz akıntıları ile bakteriyel bronkopnömoni, taşipne, yaş öksürük, letarji ve iştah azalmasına yol açabilir (Greene, 2013).

2.4.3. Gastrointestinal Formu

Gastrointestinal kanal epitelinin viral yıkımı, iştahsızlık, kusma, ishal, elektrolit anormallikleri ve dehidrasyonla sonuçlanabilir. Orta veya gecikmiş bir bağışıklık tepkisi veren köpekler akut hastalıktan kurtulabilir ancak virüsü tamamen ortadan kaldıramaz, bu da genellikle üvea, lenfoid organlar, ayak yastıkları ve özellikle MSS'yi içeren daha kronik bir hastalık belirtilerine yol açar. Bu köpeklerde fırsatçı enfeksiyonlar da gelişebilirken, nazal ve dijital hiperkeratoz gelişen köpekler genellikle çeşitli nörolojik komplikasyonlara sahiptir (Greene, 2013).

Kalıcı CDV enfeksiyonunun oküler belirtileri arasında üveitis, koryoretinitis, keratokonjunktivitis sicca (CCS), keratitis ve körlükle ilişkili olabilen optik nöritis yer alır. Keratokonjunktivitis siccanın CDV'nin lakrimal beze verdiği hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Von Messling ve ark., 2006). Geçici veya kalıcı olabilir ve keratitis ve korneal ülserasyona yol açabilir. Virüsün kendisi de kornea epitel ve stromal hücrelerini enfekte edebilir. Kalıcı dişler çıkmadan önce CDV ile enfekte olan genç yavru köpeklerin dişlerinin minesinde, dentininde veya köklerinde ciddi hasar olabilir. Diş minesi veya dentin, kısmi sürme, oligodonti veya dişlerin sıkışmasına ek olarak düzensiz bir görünüm gösterebilir. Nörolojik belirtilerle veya belirtiler olmadan mine hipoplazisi yaşlı bir köpekte tesadüfi bir bulgu olabilir ve önceki CDV enfeksiyonu için nispeten patognomoniktir (Şekil 2.5) (Sykes, 2014).



Şekil 2.5. CDV enfeksiyonunun neden olduğu mine hipoplazisi

2.4.4. Deri Formu

Derinin enfeksiyonu veziküler ve püstüler dermatite yol açabilir, ancak bu nadiren tanınır. Ayak tabanı ve nazal planum epitelinin kalıcı enfeksiyonu bu bölgelerde hiperkeratoza yol açar (Greene, 2013) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Nazal planum (A) ve ayak tabanında (B) hiperkeratoz

İmmünsüpresyon, lenfopeni, kemik iliğindeki hematopoietik hücrelerin nekrozu ve dendritik hücre işlev bozukluğu sonucu kaynaklanmaktadır. Lenfosit apoptozu ayrıca lenfositlerin viral enfeksiyonundan bağımsız olarak gerçekleşir.

Viral V proteini, CDV'nin T hücrelerinde hızla çoğalmasını sağlar ve CDV aracılı immünsüpresyonda kritik öneme sahiptir. Bu protein, enfeksiyonun akut fazında IFN- α , TNF- α , IL-6, IFN- γ ve IL-2'yi neredeyse tamamen antagonize edilmektedir (Von Messling ve ark., 2006). Son olarak, nükleokapsid (N) proteini morbillivirüslerin B hücreleri üzerindeki CD32 (Fc- γ) reseptörüne bağlanması, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasının bozulmasına neden olur (Kerdiles ve ark., 2006). Virüs dendritik hücreler üzerindeki bu reseptöre bağlandığında, dendritik hücreler tarafından antijen sunumunda bozulma meydana gelir ve bu da T hücresi işlevini bozar (Greene, 2013).

Distemperde en sık görülen sekonder enfeksiyonlar bronkopnömoniye katkıda bulunan sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır. *Bordetella bronchiseptica* yaygın bir kopatojendir. Köpeklere distemperin erken evrelerinde bordetelloz teşhisi konulabilir ve altta yatan CDV enfeksiyonu gözden kaçabilir. Distemper ile enfekte köpeklerde tespit edilen diğer fırsatçı enfeksiyonlar arasında Toksoplazmoz (Ehrensperger & Pospischil, 1989), salmonelloz (Smith & Buxton, 1950), nokardiyoz (Fawi ve ark., 1971; Ribeiro ve ark., 2008) ve genelleştirilmiş demodekoz yer almaktadır. *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu bir vizonda CDV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Dyer & Schamber, 1999) ve bir rakunda eş zamanlı neosporoz bildirilmiştir (Lemberger ve ark., 2005).

Miyokarditis, yavru köpeklerde nadiren tanımlanmıştır ve nekropsi sırasında kardiyomiyositlerde viral inklüzyonlara dair kanıtlar vardır (Kim ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada, neonatal köpeklerde (7 günlükten küçük) distemper virüsü ile deneysel bir enfeksiyon sonrasında viral kardiyomiyopati gelişmiştir (Higgins ve ark., 1979; Higgins ve ark., 1981). Enfeksiyondan 14 ila 18 gün sonra dispne, anoreksi, kollaps, depresyon ve prostrasyon gibi klinik belirtiler gelişmiştir. Lezyonlar multifokal miyokardiyal dejenerasyon, nekroz ve mineralizasyon ile minimal inflammatuar hücre infiltrasyonu olarak karakterize edilmiştir. Doğal enfeksiyondan sonra bu sürecin klinik önemi belirsizdir ve bunun yetişkin köpeklerde kardiyomiyopatinin başlangıcı ile bir ilişkisi olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (Greene & Craig, 2013).

Distemper ile enfekte köpeklerle ilgili bir başka çalışmada, değerlendirilen vakaların %97'sinde nekropside kardiyak dilatasyon görüldüğü tespit edilmiştir. Mikroskopik değerlendirmede ise atriyal miyokard ve sinüs düğümü lenfositik ve yağlı infiltrasyon, hiyalin dejenerasyonu ve hemoraji gibi histolojik lezyonlar gözlenmiştir (Mendonca ve Coelho, 2006). Tüm morbillivirüsler aynı partikül

yapısını paylaşır ve şu anda cins içinde bilinen dört tür vardır (Barret ve Tom, 1999). İnsanları etkileyen kızamık virüsü (MeV) ve kanin distemper virüsünün karşılaştırıldığı bir çalışma da hastalığın şiddetinde farklılık olmasına rağmen her iki konakta da benzer klinik belirtiler gelişmiştir (Fontoura Budaszewski ve ark., 2016). İnsanlarda, kızamık enfeksiyonlarının kardiyovasküler sonuçları incelenmiş ve subakut sklerozan pankensefalitis (SSPE) hastalarında kalp hızı değişkenliğinde azalmaya ilişkin ilginç bulgular elde edilmiştir (Aydın ve ark., 2005).

Nadiren, CDV enfeksiyonu genç köpeklerde osteoklast, osteoblast ve osteosit enfeksiyonunun bir sonucu olarak metafizyel kemik lezyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Baumgartner ve ark., 1995). Enfekte hücreler dejenerasyon ve nekroza uğrar ve metafizyel osteoskleroz oluşur. Bu durum ağrı ve topallığa yol açabilir. Kanin distemper virüs RNA'sı hipertrofik osteodistrofisi olan köpeklerin kemik hücrelerinde de tespit edilmiştir ve CDV bu hastalıkta rol oynayabilir (Mee ve ark., 1993). Kanin distemper virüs yüzey proteinlerinin osteoklast oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019). Son olarak, CDV ile transplasental enfeksiyonlar infertilite, ölü doğum veya abortus ve 4 ila 6 haftalıktan küçük yavrularda nörolojik belirtilerle ilişkili olabilir (Greene, 2013).

2.5. Fiziksel Muayene Bulguları

Distemper ile enfekte köpeklerde fizik muayene bulguları hastalığın şiddetine ve süresine bağlıdır. Ancak ateş (41,1°C'ye kadar), konjunktivitis, serözden mukopürülan oküler ve nazal akıntılar, blefarospazm ve fotofobi, tonsiller de büyüme ve hiperemi, takipne ve artmış akciğer sesleri yaygındır. Muayene sırasında öksürük görülebilir. Özellikle GI ve şiddetli nörolojik bulguları olan köpeklerde dehidrasyon ve nadiren kızamık benzeri deri döküntüsü veya püstüler dermatit görülebilmektedir (Greene, 2013).

Kronik hastalığı olan köpekler kaşektik görünümde kalabilir ve burun planumunda ve ayak tabanlarında hiperkeratoz görülebilir. Hardpad olarak da bilinen hiperkeratozlu yavru köpeklerde, yetişkin köpeklerinkine benzeyen kalınlaşmış, kabuklu ayak tabanları vardır (bkz. Şekil 2.6). Miyoklonus yaygındır ve hafif olduğunda, etkilenen yavru köpekler dinlenirken en kolay şekilde tespit edilir. Diğer nörolojik belirtiler arasında obtundasyon, nöbetler, titreme, opistotonus, tetraparezi, paraparezi, ataksi ve daha az yaygın olarak davranış anormallikleri, kompulsif pacing ve baş eğme, nistagmus, şaşılık ve daire çizme gibi vestibüler belirtiler bulunur (Amude ve ark., 2007). İlerleyici alt motor nöron bulguları ve hiperestezi, MRG'de

fokal servikal omurilik lezyonu ile ilişkili olarak 4 aylık bir köpekte tanımlanmıştır (Green ve ark., 2020). Fokal nöbetler, eşlik eden köpüklü hipersalivasyon (“sakız çiğneme” nöbetleri) ile birlikte baş ve çeneye lokalize olabilir. Vokalizasyon ve belirgin körlük de ortaya çıkabilir. Konjonktivit ve oküler akıntıya ek olarak, göz muayenesinde kornea ödemi, kornea ülseri, aköz bulanıklık, koryoretinitis, üveitis veya optik nöritis görülebilir. Schirmer gözyaşı testi sonuçlarında belirgin azalma ve pozitif flöresein testleri mevcut olabilir (Almedia ve ark., 2009). Nadiren topallık görülebilir.

Kanin distemper hastalığını atlatan köpeklerde diş anormallikleri ve mine hipoplazisi (bkz. Şekil 2.5) (Sykes, 2014); hiperreflektif dairesel lezyonlar olarak görülen iyileşmiş korioretinitis lezyonları; keratokonjunktivitis sicca veya özellikle miyoklonus olmak üzere kalıntı nörolojik belirtiler görülebilir.

2.6. Teşhis

Kanin distemperinin pratik tanısı öncelikle klinik şüpheye dayanır. Uyumlu klinik bulguları olan 3 ila 6 aylık aşılanmamış bir yavru köpeğin karakteristik öyküsü tanıyı destekler. Distemper tanısının konulması, klinik anormalliklerin tüm spektrumuna sahip köpeklerde ve özellikle miyoklonus mevcut olduğunda en kolay şekilde gerçekleştirilir. Solunum, GI veya nörolojik belirtileri olan köpeklerde, antemortem tanı daha zordur çünkü bu belirtiler daha az spesifiktir. Bununla birlikte laboratuvar tanı testleri duyarsız olabilir ve zayıflatılmış canlı aşı virüsünün varlığı yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Tanı koymak için laboratuvar testlerinin bir kombinasyonu gerekebilir ve herhangi bir test için negatif sonuç bulunması distemper hastalığını ekarte ettirmez. Kanin distemper virüsün tespit edilmesine yönelik olarak kan, idrar, konjonktival smear ve BOS gibi farklı vücut sıvısı örneğinin test edilmesiyle hassasiyet artırılabilir (Greene, 2013). Solunum şikayeti belirtileri olan köpeklerde konjonktivitis, blefarospazm ve oküler akıntı varlığı distemper şüphesini artırmalıdır. Solunum veya GI bulguları olsun ya da olmasın, nörolojik bulguları olan genç köpeklerde distemper her zaman düşünülmelidir. Son olarak, klinisyenler parvoviral enteritis, eş zamanlı solunum yolu viral enfeksiyonu veya bordetelloz gibi eş zamanlı enfeksiyonların varlığı konusunda yüksek şüphe duymalıdır (Greene, 2013).

2.6.1. Laboratuvar Tanı

2.6.1.1. Tam Kan Sayımı

Akut distemper ile enfekte köpeklerin tam kan sayımında genellikle hafif anemi ve lenfoid tükenmenin neden olduğu mutlak bir lenfopeni görülür. Bu durum, hızla ilerleyen sistemik veya nörolojik belirtileri olan çok genç köpeklerde sıklıkla devam eder. Özellikle daha kronik distemperde lenfosit sayısı da normal olabilir. Trombositopeni (30.000 hücre/ μ L kadar düşük) ve rejeneratif anemi deneysel olarak enfekte edilen yenidoğanlarda (3 haftadan küçük) bulunmuştur, ancak daha yaşlı veya spontan enfekte köpeklerde görülmemiştir. Nötropeni, monositopeni oluşabilir ve bazen bunlar şiddetlidir. Sola kayma ve toksik nötrofillerle birlikte nötrofili mevcut olabilir (Greene, 2013).

2.6.1.2. Serum Biyokimyasal Testleri

Distemper ile enfekte köpeklerde serum biyokimya panelindeki anormallikler spesifik değildir ve hiponatremi, hipokalemi ve hipokloridemi gibi kusma ve ishale ortaya çıkan elektrolit değişikliklerini içerir. Hipoalbuminemi ve buna bağlı hipokalsemi de yaygındır. Bazı köpeklerde karaciğer enzim aktivitelerinde hafif artışlar meydana gelir, bu da hipoksiyi veya bağırsak bakterilerinin translokasyonu sonucu ortaya çıkan ikincil enfeksiyonları yansıtabilmektedir (Greene, 2013).

2.6.2. BOS Analizi

Beyin omurilik sıvısı anormallikleri, nörolojik belirtileri olan köpeklerde tespit edilebilir. Ancak, akut enflamatuar olmayan demiyelinizan ensefalomyelitisi olan köpeklerin BOS analiz sonuçları normal olabilir. Protein (25 mg/dL'den fazla) ve hücre sayısındaki (lenfositlerin baskın olduğu 10 hücre/ μ L'den fazla) artışlar, CDV ensefalomyelitinin subakut ile daha kronik, enflamatuar formlarının karakteristiğidir (Amude ve ark., 2007). BOS'ta artmış anti-CDV antikoru distemper ensefalitisinin kesin kanıtı olabilmektedir çünkü antikor lokal olarak üretilir (Greene, 2013).

2.6.3. Tanısal Görüntüleme

2.6.3.1. Radyografi

Distemperli köpeklerde toraks radyografisindeki anormallikler, özellikle kraniyal ve ventral akciğer loblarında bronkopnömoni ile uyumlu pulmoner interstisyel ile alveolar infiltratları ve konsolidasyonu içerir (Greene, 2013).

2.6.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Distemper ensefalomiyeliti olan köpeklerin MR bulguları normal olabilir. Histopatolojide demiyelinizasyona karşılık gelen T2 ağırlıklı görüntülerde beyincik ve/veya beyin sapında hiperintens lezyonlar ve gri ve beyaz madde arasında kontrast kaybı tanımlanmıştır (Bathen- Noethen ve ark., 2008). Multifokal T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı (FLAIR) hiperintensiteleri beynin diğer yerlerinde ortaya çıkabilir ve hafif meningeal kontrast artışı olabilir (Greene, 2013).

2.6.4. Mikrobiyolojik Testler

Kanin distemper virüs enfeksiyonu için mikrobiyolojik testler Çizelge 2.1 (Greene, 2013)'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Köpeklerde distemper için mevcut teşhis testleri

Test	Örnek türü	Hedef	Performans
Virüs izolasyonu	Konjonktival ve nazal sürüntü örnekleri, kan, idrar, transtrakeal yıkama örnekleri, nekropsi örnekleri	CDV	Düşük sayıda virüs partikülü içeren numunelerden yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Zayıflatılmış canlı aşısı virüsü de izole edilebilir. Rutin teşhis amacıyla yaygın olarak sunulmamaktadır
Doğrudan immün boyama (doğrudan floresan antikor gibi).	Konjonktival kazıntılardan, idrar sedimentinden, solunum lavajı örneklerinden, doku örneklerinin baskı yaymalarından yapılan yaymalar	CDV antijeni	Düşük sayıda virüs partikülü içeren numunelerden yanlış negatifler oluşabilir. Spesifik olmayan floresan yanlışlıkla pozitif bir sonuç olarak yorumlanırsa yanlış pozitiflikler ortaya çıkabilir. Zayıflatılmış canlı CDV aşısı ile yakın zamanda

			yapılan aşılamadan sonra yanlışı pozitiflik olasılığı.
Distemper ELISA antijen testi.	Virüs izolasyonu	CDV RNA	Ucuz ve hızlıdır. Doğal olarak enfekte olmuş köpeklerde duyarlılık ve özgüllük iyi belirlenmemiştir. Zayıflatılmış canlı CDV aşıları ile aşılamadan haftalar sonra yanlışı pozitiflikler oluşabilir.
RT-PCR	Virüs izolasyonu	CDV antijenlerine karşı antikorlar	Hassasiyet ve özgüllük test tasarımına bağlı olarak değişebilir. Birden fazla anatomik bölgeden alınmış numunelerin test edilmesi veya PCR testlerinin CDV için diğer tanı testleriyle birleştirilmesi hassasiyeti artırır. Zayıflatılmış canlı aşı virüsü aşılamadan sonra günler ile haftalar boyunca tespit edilebilir. Bazı tahlillerin yüksek hassasiyeti nedeniyle, pozitif bir sonucun hastalıkla ilişkili olarak önemini yorumlamak zor olabilir; kantitatif tahliller doğal

			enfeksiyon(yüksek virüs yükü) ile aşılama (düşük virüs yükü) arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Yanlış negatif sonuçlar, virüs seviyeleri düşük olduğunda veya numunenin taşınması sırasında viral nükleik asidin bozulması sonucu ortaya çıkabilir
Seroloji [IgG ve IgM ELISA; SN (Serum Nötralizasyon)]	Serum ve/veya BOS	CDV antijenlerine karşı antikorlar	Akut distemper tanısı için akut ve konvelesan serumlarga gereklidir, bu nedenle tanı geriye dönüktür. Yakın zamanda yapılan CDV aşılamasındayanlı pozitiflikler oluşabilir
Histopatoloji	Genellikle nekropsi örnekleri, aynı zamanda deri biyopsileri (ayak tabanı biyopsileri gibi)	Eozinofilik intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyonlar; immün boyama ile CDV antijeni veya in situ hibridizasyon ile CDV RNA	Mevcutsa, dokulardaki virüsün tespiti için in situ hibridizasyon en hassas yöntem olabilir

2.6.5. Serolojik Testler

Virüsün membran proteinlerine (H ve F) yönelik nötralize edici anti-CDV antikorları aşılama sonrası 10 ile 20. günde ortaya çıkar ve iyileşen bir hayvanın

ömürü boyunca devam edebilir. Bunlar, diğer tekniklerin değerlendirildiği altın standart olan SN testleri kullanılarak laboratuvarında ölçülebilir. Aşılamaya sonrası titreleri ölçmek için dolaylı FA testi de kullanılmıştır ve sonuçlar SN ile karşılaştırılabilir (Twark & Dodds, 2000). ELISA testleri daha basittir ve daha hızlı gerçekleştirilebilir ve bunlar şu anda SN ile benzer hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir (Gray ve ark., 2012). Daha az özgül olmasına rağmen, CDV'ye karşı serum IgG ve IgM antikorlarını tespit etmek için ELISA kullanılmıştır. Köpeklerde rekombinant N proteini bazlı ELISA kullanılarak daha yüksek özgüllük elde edilmiştir (Von Messling ve ark., 1999; Barben ve ark., 1999; Latha ve ark., 2007 a; Latha ve ark., 2007 b). N ve P proteinlerine karşı antikor, ELISA ile ölçüldüğünde aşılamaya sonrası 6 ile 8. gün görünebilir. Korumayı değerlendirmek için daha uygun olabilecek CDV-H'ye dayalı bir ELISA da geliştirilmiştir (Cho ve ark., 2014). Distemper teşhisi için seroloji kullanımı, aşılamaya karıştırıcı etkisi nedeniyle karmaşıktır. Bu durum özellikle tüm köpeklerin alınırken aşılandığı barınak ortamları için geçerlidir. Yüksek IgG titreleri belirsizdir ve CDV ile geçmiş veya mevcut enfeksiyonu ya da CDV'ye karşı geçmiş aşılamaı gösterebilir. Bununla birlikte, 2 ile 4 haftalık bir süre içinde titrede dört kat artış olması yakın zamanda enfeksiyon geçirildiğini destekler. Enfeksiyonun akut fazını atlatan köpeklerde serum IgM nötralize edici antikor titrelerinde artış ölçülebilir ve genellikle 3 ay içinde kaybolur. Aşılamaya sonrası önemli IgM veya IgG titreleri geliştiremeyen köpekler sonunda ölür veya ciddi klinik hastalık nedeniyle ötenazi yapılmak zorunda kalır (Kubo ve ark., 2008). Yüksek serum IgM titreleri, akut klinik distemper vakalarını (%81) tespit etmede kronik progresif inflamatuvar ensefalite (%60) kıyasla daha doğru sonuçlar vermiştir. Kanin distemper virüs NP'ye karşı geçici IgM artışları, CDV aşısı ile ilk aşılamaı sonra 3 haftaya kadar görülebilir, ancak ikinci aşılamaı sonra görülmez (Barben ve ark., 1999).

Serolojik testlerin sonuçları, aşılamaya ihtiyacını değerlendirmek ve ayrıca hangi köpeklerin korunduğunu ve bu nedenle hastalık gelişimi ve bir dereceye kadar salgın durumlarında virüs saçılımı için düşük risk taşıdığını belirlemek için kullanılabilir. En az 1:16 ila 1:20 SN titreleri aşılamaya sonrası koruma ile ilişkilidir. Maternal antikorları almış yavru köpeklerde 1:100 veya daha yüksek titreler koruma ile ilişkilidir (Greene & Appel, 2006). Bir çalışmada, araştırmacının sahip olduğu 97 sağlıklı yetişkin köpekte SN kullanılarak yüksek (%95) pozitif titre prevalansı (≥ 10) gösterilmiş ve aşılamaı sonra titrelerde kayda değer bir artış olmamıştır (Beargmann ve ark., 2021). 2 yaşından küçük köpeklerde aşılamaya öncesi antikorların eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar, yetişkin köpeklerde düzenli aşılamaı ziyade rutin testlerin daha uygun olabileceğini öne sürmüştür.

2.6.5.1. Virüs İzolasyonu

Pulmoner makrofajlarda veya lenfositlerde üreme bir zamanlar virülen CDV izolatlarının temel bir özelliği olarak kabul edilirken, virülen CDV'nin rutin hücre kültürlerinde izolasyonu zor olmuştur. Günümüzde köpek lenfosit kültürleri (Appel ve ark., 1992), marmoset lenfoid hücre hattı (Appel ve ark., 1992) ve muhtemelen en etkili olan SLAM transfekte Vero hücre hatları (Von Messling ve ark., 2006) rutin olarak kullanılmaktadır. Kültürler, CDV'nin karakteristik bir sitopatik etkisi olan dev hücre (sinsitya) oluşumu açısından veya immüno floresan ile izlenir. Defektif viral replikasyon nedeniyle, kronik veya aşıyla indüklenmiş ensefaliti olan köpeklerden alınan örnekler başarılı kültürler vermeyebilir. Yakın zamanda zayıflatılmış canlı aşılarda aşılanmış köpeklerde vahşi tip virüs aşı virüsünden ayırt edilmelidir (Greene, 2013).

2.6.5.2. CDV İnklüzyonlarının Sitolojik Gösterimi

İntrasitoplazmik viral inklüzyonlar zaman zaman etkilenen köpeklerin dolaşımdaki kan hücrelerinde, özellikle enfeksiyonun erken dönemlerinde (kronik enfeksiyonlarda da görülebilir. Konjonktival epitel hücrelerinin sitoplazmasında da inklüzyonlar görülebilir. Epitel hücreleri, topikal oftalmik lokal anestetik preparat uygulandıktan sonra bir küret kullanılarak konjonktivadan kazınabilir. Hücreler bir cam lam üzerine yayılır. Romanowsky veya Wright Leishman boyası ile boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir, bu yöntemin distemper tanısı için duyarlılığı düşüktür (Athanasίου ve ark., 2018). İntrasitoplazmik distemper inklüzyonları, hastalığın erken evresinde boyanmış periferik kan örneklerinin incelenmesiyle, dolaşımdaki lenfositlerde düşük sayılarda ve monositlerde, nötrofillerde ve eritrositlerde daha da az sıklıkta tespit edilebilir. Lenfositlerdeki Wright-Leishman boyalı inklüzyonlar büyük (3 µm'ye kadar), tek, oval ve gri yapılar iken eritrositik inklüzyonlar (polikromatofilik hücrelerde en çok sayıdadır) yuvarlak ve eksantrik olarak yerleştirilmiştir ve açık mavi görünür. Eritrositik inklüzyonların boyutları metarubrisit çekirdekleri ile Howell-Jolly cisimcikleri arasındadır. Buffycoat ve kemik iliği incelemesi inklüzyonları tespit etme şansını artırabilir. Elektron mikroskopisi bu inklüzyonların paramiksovirus benzeri nükleokapsidlerden oluştuğunu doğrulamıştır (Greene, 2013).

2.6.5.3. CDV Antijeni için İmmün Boyama

Konjunktiva kazıntıları, BOS veya kan smearlarındaki hücrelerin doğrudan

immün boyanması hastalığın akut evrelerinde yardımcı olur. Kronik vakalarda, antikor kaplaması veya viral antijenin ortadan kaldırılması negatif sonuçlar verebileceğinden daha az faydalı olabilir. İmmün boyama, CDV inklüzyonlarının rutin boyalarla tespit edilmesinden daha hassastır (Athanasίου ve ark., 2018), ancak numunede düşük miktarlarda virüs bulunduğunda yine de yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Doğrudan IFA teknikleri, konjonktival epitel hücreleri, buffycoat yaymasındaki lökositler, idrar sedimenti, BOS hücreleri, kemik iliği veya nekropside elde edilen dokular dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde CDV antijenini tespit etmek için pratikte sıklıkla kullanılır (Greene, 2013).

Zayıflatılmış canlı aşılarla aşılama sonrası geçici yanlış pozitif sonuçlar elde edebilir, bu nedenle yakın zamanda aşılanmış köpeklerde sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır (Greene, 2013).

2.6.5.4. Antijen Tespitine Dayalı ELISA Testleri

Serumda CDV antijenini tespit eden ELISA testleri bazı ülkelerde ticari olarak uygulama kitleri olarak mevcuttur, ancak bu testlerin etkinliği konusunda kontrollü geniş çalışmalar yetersizdir. İlk testlerde distemper ile doğal olarak enfekte olmuş köpeklerde düşük hassasiyet ve yanlış pozitif sonuçlar bulunmuştur (Soma ve ark., 2003). Lateral akış (immünokromatografi) testi gibi daha yeni teknikler, konjonktival sürüntü örneklerine uygulandığında RT-PCR testine eşdeğer bir hassasiyet geliştirmiştir. Ancak bu test, distemper ile enfekte köpeklerden alınan kan lenfositlerine ve nazal sürüntü örneklerine uygulandığında hassasiyet %86-90 olmuştur (An ve ark., 2008).

2.6.5.5. Nükleik Asit Tabanlı Testler Kullanılarak Moleküler Tanı

Kanın distemper virüsünü tespiti için en hassas laboratuvar tekniği RT-PCR'dir. Pozitif bir PCR sonucu, her zaman klinik hastalıkla ilişkili olmasa da enfeksiyon göstergesidir. RT-PCR testleri, bazen diğer köpek solunum patojenleri için testleri içeren bir panelin parçası olarak, distemper teşhisi için bir dizi ticari veteriner teşhis laboratuvarı tarafından sunulmaktadır. Çoğu tahlil N protein geninin bir kısmını tespit eder. RT-PCR tam kan, buffycoat, deri biyopsileri, konjonktival kazıntılar, idrar, BOS, transtrakeal yıkamalar, burun ve orofaringeal sürüntüler ve nekropside toplanan çeşitli diğer dokular (örneğin, akciğer, ince bağırsak, mide, böbrek, beyin, mesane, lenfoid dokular) üzerinde gerçekleştirilebilir. Sınırlı sayıda deneysel olarak enfekte köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, CDV enfeksiyonunun PCR teşhisi için konjonktival svaplar tam kan, burun akıntısı ve idrardan daha üstün

bulunmuştur (Kim ve ark., 2006). Doğal olarak enfekte köpekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise en yüksek viral yük kanda, ardından konjunktival sıvılarda ve daha sonra idrarda görülmüştür (Elia ve ark., 2006).

2.6.6. Patolojik Bulgular

Daha önce açıklanan fiziksel muayene anormalliklerine ek olarak, köpek distemperindeki patolojik bulgular arasında timik atrofi, pulmoner konjesyon ve konsolidasyon, sıvı bağırsak içeriği ve lenf düğümü konjesyonu ve büyümesi yer alır. Daha az görülen bulgular hafif plevral, perikardiyal ve/veya peritoneal efüzyon ve nadiren visseral konjesyon ve ekimotik hemorajiler ve meningeal konjesyondur. Bazı köpeklerde nekropsi anormallikleri minimaldir. Eş zamanlı dış ve bağırsak parazit enfeksiyonları da tespit edilebilir (Greene, 2013).

2.6.6.1. Histopatolojik Bulgular

Multifokal demiyelinizan lezyonlar CDV enfeksiyonu için patognomoniktir (Greene, 2013). Akut enflamatuvar olmayan lezyonlar arasında nöronal enfeksiyon ve dejenerasyonla birlikte yaygın gri madde lezyonları ve karakteristik olarak beyaz maddenin süngerimsi vakuolasyonu ve reaktif gliosisle birlikte demiyelinizasyon yer alır. Hastalığı atlatan hayvanlarda, demiyelinizasyon alanlarının yerini hipertrofik astrositler ve miyelini yutan makrofajlar alır. MSS'deki en ciddi beyaz madde değişiklikleri lateral serebellar pediküllerde, dördüncü ventriküle bitişik dorsolateral medullada, derin serebellar beyaz maddede, optik sinirlerde ve omurilikte bulunabilir (Thomas ve ark., 1993). Nekropsi için gönderilen 17 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, lumbosakral, torakolomber, servikal ve servikotorasik bölgeler sırasıyla 13, 11, 9 ve 9 köpekte etkilenmiştir (Areco ve ark., 2021). Lateral ve dorsal funiküllerdeki lezyonlar yaygındır ve beyaz madde lezyonları demiyelinizasyon (17 köpek), astrositoz (17 köpek), mikroglioz (17 köpek), gemistositler (11 köpek) ve süpüratif olmayan enflamasyon (10 köpek) mevcuttur. Gri madde lezyonları arasında gliosis (8 köpek), süpüratif olmayan enflamasyon (7 köpek) ve malazi (5 köpek) yer alır (Greene, 2013).

İntrasitoplazmik veya intranükleer inklüzyonlar ağırlıklı olarak astrositlerde ve nöronlarda bulunabilir. Kronik lezyonlar, özellikle demiyelinizasyon alanlarında yaygın perivasküler lenfoplazmasitik infiltrasyon ile karakterizedir. Demiyelinizan lezyonlar, akut ensefalitli köpeklerdeki lezyonlardan daha yaygın ve şiddetli olabilir. Aşı kaynaklı distemper lezyonları tipik olarak ventralpontin çekirdekleri tercih eden kaudal beyin sapının nekrotizan polioensefalitidir. Astrositlerin ve nöronların

çekirdeğinde veya sitoplazmasında inklüzyonlar bulunabilir. Akciğer enfeksiyonu, alveolar epitelin proliferasyonu ile lenfositik ve histiyositik interstisyel pnömoniye yol açar; nötrofilik bronkopnömoni ikincil bakteriyel enfeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kronik distemper ile enfekte köpeklerde lenfoid hiperplazi görülebilmese rağmen, genellikle tüm retiküloendotelial dokularda yaygın lenfoid tükenme ve nekroz vardır. Diş ameloblast tabakası, trakea ve mesane mukozasında epitel hücre nekrozu görülebilir (Greene, 2013).

Kanin distemper virüs enfeksiyon tanısı, 1 ila 5 µm çapında olan ve çeşitli hücre tiplerinde, ancak özellikle nöronlarda, astrositlerde, mikrogial hücrelerde, konjunktival epitel hücrelerinde, mesane epitelinde, ayak tabanı epitelinde ve bazen lenfositlerde görülen multifokal demiyelinizasyon ve eozinofilik intrasitoplazmik veya intranükleer inklüzyon cisimciklerinin varlığı ile desteklenir. Daha az yaygın olarak, lenf düğümleri, akciğer ve beyinde olduğu gibi sinsitiler tanımlanabilir. Dokularda CDV varlığının doğrulanması immün boyama, in situ hibridizasyon veya RT-PCR kullanılarak yapılabilir (Greene, 2013).

2.7. Tedavi ve Prognoz

Kanin distemper virüs enfeksiyonu için tedavinin temel dayanağı destekleyici bakımdır. Canlı hayvanlarda CDV enfeksiyonunun tedavisi için spesifik bir antiviral ilaç mevcut değildir. Ribavirin (Dal Pozzo ve ark., 2010), 5-etinil-1-β-d-ribofuranosylimidazol-4-karboksamid (Wyde ve ark., 2000) 6-metilmerkaptopurin ribo side (Carvalho ve ark., 2013), kafeik asit (Wu ve ark., 2017), çeşitli flavonoidler (Carvalho ve ark., 2013) ve diğerlerinin hepsi anti-CDV aktivitesine sahiptir ancak sadece in vitro olarak test edilmiştir. CDV patogeneğinde membran füzyonunun merkezi rolü göz önüne alındığında (Plattet ve ark., 2016) füzyon inhibitörleri potansiyel olarak güçlü antiviral ilaçlar olacaktır. Bu tür ilaçların yüksek etkinliği in vitro olarak tespit edilmiştir ancak henüz in vivo olarak test edilmemişlerdir (Harden ve ark., 2015; Kalbermatter ve ark., 2019). Benzer şekilde, distemperin tip 1 IFN'lerle tedavisi büyük ölçüde teorik kalmaktadır (Klotz ve ark., 2017; Klotz & Gerhauser, 2019). Distemperin hiperimmün serumlarla tedavisine yönelik eski paradigma, doğal CDV enfeksiyonu geçiren yavru köpeklerde mortaliteyi azaltan domuz antiCDV antikorlarıyla immünoterapi ile yeniden canlanmıştır (Liu ve ark., 2016). Temel sorun, CDV'nin hücrelerin içinde varlığını sürdürmesi ve immünoglobulinlerin kan-beyin bariyerini geçememesidir.

Hafif solunum veya GI distemper hastalığı olan köpekler tedavi edilmeden

kendiliğinden iyileşebilir. Şiddetli solunum ve GI hastalığı olan köpeklerin hastaneye yatırılması ve IV (intavenöz) sıvılar, ikincil bakteriyel pnömoni için antimikrobiyal ilaçlar, oksijen takviyesi, nebulizasyon ve kupaj ile tedavi edilmesi gerekebilir. İdeal olarak, bu köpekler izolasyonda tutulmalıdır, ancak birçok hayvan hastanesinde izolasyon, oksijenle tedaviye ve yeterli izlemeye izin vermeyebilir. Bu koşullar altında, köpekler oksijen ve kritik bakımın sağlanabileceği sıkı bariyer önlemleri altında barındırılabilir. Mümkün olduğunda, sekonder bakteriyel pnömonisi olan köpekler için kültür ve duyarlılık için solunum lavajı örneği alınması önerilir. Bu mümkün olmadığında, Bordetella bronchiseptica'ya karşı etkili olması muhtemel antimikrobiyal ilaçların (doksisisiklin gibi) kullanılması önerilir. Şiddetli bronkopnömonisi olan köpeklerin ampisilin ve florokinolon gibi parenteral geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaç kombinasyonları ile tedavi edilmesi gerekebilir. Diğer destekleyici tedaviler arasında enteral beslenme, CCS'li köpekler için yapay gözyaşı ve antiemetikler bulunur. Parenteral beslenme, CDV enfeksiyonu ile ortaya çıkan immünosupresyon ve nozokomiyal enfeksiyon olasılığı nedeniyle yalnızca kesinlikle gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Deneysel enfeksiyondan önce A vitamini takviyesi, gelinciklerde CDV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır (Rodeheffer ve ark., 2007) ancak köpek distemperinin tedavisi olarak yararlılığı daha fazla araştırma gerektirmektedir. Kızamık geçiren 2 yaşından küçük çocuklara 2 gün boyunca günlük oral A vitamini verilmesi mortalite ve pnömoniye özgü ölüm riskini azaltmaktadır ve şiddetli kızamık geçiren çocuklarda serum retinol seviyeleri tipik olarak düşük olduğundan, bu çocuklar için A vitamini tedavisi Amerikan Pediatri Derneği tarafından önerilmektedir (Strebel & Orenstein, 2019). Askorbik asit de köpeklerde distemper için bir tedavi olarak savunulmuştur ancak etkinliği tespit edilmemiştir (Greene & Appel, 2006).

Solunum ve GI sistem hastalığı olan köpeklerin sahipleri, MSS belirtilerinin görünür iyileşmeden haftalar hatta aylar sonra bile ortaya çıkma potansiyeline sahip olduğu konusunda uyarılmalıdır. Ne yazık ki, MSS belirtilerinin gelişimi öngörülemez. Nörolojik belirtiler ortaya çıktığında nadiren düzelir ve ilerleyici olabilir. Nöbetler, miyoklonus veya optik nörit, köpeklerde birçok sahip tarafından tolere edilebilen üç nörolojik belirtidir. İnsanlarda miyoklonusta olduğu gibi, tedavi kas kasılmalarının şiddetini azaltabilir ancak nadiren ortadan kaldırır (Cavines & Brown, 2004). Botulinum toksininin bir klinik distemper vakasında miyoklonus üzerinde faydalı bir etkisi olduğu görülmüştür (Schubert ve ark., 2013). Sistemik hastalığın başlangıcından sonra ancak nöbetlerin gelişmesinden önce antikonvülsanların uygulanması önerilmiştir. Antikonvülsanlar virüsün MSS'ye girişini önlediğine dair hiçbir kanıt yoktur; ancak irritabl odakların nöbetlere neden

olmasını baskılayabilirler, bu da nöbet devrelerinin oluşmasını önleyebilir. Köpeklerde nöbet tedavisi hakkında bilgi başka bir yerde bulunabilir (Charalambous ve ark., 2016). Enflamasyonu veya MSS ödemi azaltmak için glukokortikoid tedavisi, optik nöritten kaynaklanan körlüğün veya papiller genişlemenin veya aşı kaynaklı veya kronik enflamatuvar ensefalit formlarıyla ilişkili diğer nörolojik belirtilerin kontrolü için değişken başarıya sahip olabilir. Başka herhangi bir oksijen radikal temizleyicisi, distemperin nöropatogenezi açısından teorik olarak faydalı olabilir (Vandevelde & Zurbriggen, 2005).

Distemper hastalığının nörolojik semptomlarının Newcastle hastalığı aşısı ile tedavi edilmesi ilk olarak ABD'nin Lancaster kentinde bulunan veteriner hekim Sears tarafından önerilmiştir (Bond, 2022). Sears deneysel sonuçlarını rapor etmiş, ancak bu konuda bilimsel bir rapor bulunmamaktadır. Onun ve bazı veteriner hekimlerin deneysel sonuçları, sinirsel semptom gösteren distemper ile enfekte köpeklerin yaklaşık %20'sinin subaraknoid boşluklarına Newcastle hastalığı aşısı enjekte edildikten sonra iyileşebileceğini göstermiştir (Sarchahi ve ark., 2022). Paramyxoviridae ailesinin bir üyesi olan Newcastle hastalığı aşısının kümes hayvanlarında oldukça ölümcül olduğu, ancak rekombinant viral vektör olarak kullanılması halinde köpeklerde ve diğer memelilerde enfeksiyona neden olmamakla kalmayıp CDV'ye karşı bağışıklık oluşturabildiği gösterilmiştir (Ge ve ark., 2015). Sears hipotezi, Newcastle hastalığı aşısının enjeksiyondan hemen sonra bazı bağışıklık yollarını aktive ettiği ve distemper virüsünü baskılayan bazı bilinmeyen sitokinlerin ve/veya interferonların üretimiyle sonuçlandığıdır (Sears, 2022). Sonuç olarak, Newcastle hastalığı aşısının köpekleri CDV'ye karşı henüz bilinmeyen bir şekilde (bilinmeyen sitokinler veya interferonlar üreterek) koruyabilmesi imkansız olmayabilmektedir.

2.8. Bağışıklık ve Aşılama

Kanin distemper virüse karşı bağışıklık, hücre aracılı bağışıklığın yanı sıra antikorlar da gerektirir. Doğal enfeksiyondan iyileşme ömür boyu bağışıklık sağlar. Distemper, zayıflatılmış canlı veya rekombinant aşılarla bağışıklama yoluyla etkili bir şekilde önlenir. İnaktif aşılar yeterli koruma sağlamaz, buna karşılık, zayıflatılmış canlı aşılarla uygun aşılama uzun süreli (en az 3 ila 5 yıl) bağışıklık sağlayabilir (Welborn ve ark., 2011). Zayıflatılmış canlı aşılar, evcil köpek yavrularına 6 haftalıktan daha erken olmamak kaydıyla her 3 ila 4 haftada bir yapılmalıdır. Maternal antikorlar genellikle 12 ila 14 haftalıkken yoktur ve bu nedenle son aşı en erken 16 haftalıkken yapılmalıdır (yetiştirme kulüpleri ve

barınaklarda 16 ila 20 haftaya uzatılabilir) (Welborn ve ark., 2011). İdeal olarak, yavrular son aşı uygulandıktan sonra en az 7 ila 10 gün boyunca izole edilmelidir. İlk aşılama için veteriner hekime getirilen 16 haftalıktan büyük köpekler için, tek bir doz koruma sağlayabilse de, 3-4 hafta arayla iki doz aşı yapılmalıdır. AAHA tarafından 1. yılda ve sonrasında en geç 3 yılda bir rapel yapılması önerilmektedir (Welborn ve ark., 2011). WSAVA, 1. yıl rapelinin 6. ayda yapılmasını önermektedir (Day ve ark., 2016) Barınak köpekleri için aşılama, barınağa girişten önce mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Girişten saatler önce bile yapılan tek bir aşı, şiddetli hastalıktan koruma sağlayabilir (Larson & Schultz, 2006; Andrukonis ve ark., 2021). Hastalık oluşabilir ancak hastalığın şiddeti azalır.

Etiket önerilerine göre kullanıldığında genellikle güvenli ve etkili olmasına rağmen, zayıflatılmış canlı CDV aşı virüsü, bağışıklık sistemi baskılanmış köpeklere ve 6 haftalıktan küçük yavrulara uygulandığında ensefalite neden olabilir. Ensefalit genellikle aşılamadan 3 ila 20 gün sonra ortaya çıkar ve Rockborn suşu içeren bazı aşı serileri ile ilişkilendirilmiştir (Cornwell ve ark., 1988). Ataksi gibi nörolojik belirtiler bazı köpeklerde geri dönüşümlü olabilir. Nöbetler ilerleyici ve geri döndürülemez olabilir. Piyasada bulunan bazı distemper aşıları hala Rockborn suşu içermektedir ve distemper ile enfekte köpeklerden Rockborn benzeri virüsler izole edilmiştir, bu da aşı virüsünün kalıntı virülansını veya aşıdan türetilen Rockborn benzeri virüslerin köpek popülasyonunda dolaşımını temsil edebilir (Martella ve ark., 2011). Zayıflatılmış canlı CDV aşıları, özellikle genç Weimaraner köpeklerinde hipertrofik osteodistrofinin bir nedeni olarak gösterilmiştir (Harrus ve ark., 2002; Greene & Appel, 2006). Ancak bu ilişkiyi destekleyen yayınlanmış kanıtlar yetersizdir.

2.9. Kontrol

Doğru zamanda yapılan aşılama CDV enfeksiyonunu önlemenin anahtarıdır. Maternal antikor titreleri hastalığa düşen yavru köpekler, aşılama serisi tamamlanana kadar diğer köpeklerden uzak tutulmalıdır. Barınak koşullarında, solunum veya GI sistem hastalığı belirtileri olan köpekler diğer köpeklerden uzak tutulmalı (Li ve ark., 2013) ve yalnızca görünüşte sağlıklı köpeklerin bakımı yapıldıktan sonra ele alınmalıdır. Yavru köpekler her zaman yetişkin köpeklerden sadece o alan için tasarlanmış ekipmanlar kullanılarak ayrılmalı ve aşırı kalabalık ortamlar önlenmelidir. CDV için karantina zordur çünkü nörolojik belirtilerin gelişmesi için kuluçka süresi 6 hafta kadar uzun olabilir. Kirlenmiş yüzeylerin rutin olarak temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi ortamdaki virüsü kolayca ortadan

kaldırır. Doğru beslenme de CDV'ye bağlı hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. A vitamini eksikliği, insanlarda şiddetli kızamık ve ölüm, gelinciklerde ise distemper için önemli bir risk faktörüdür. Retinoidler, tip I IFN'ye bağlı bir mekanizma aracılığıyla in vitro kızamık virüsünün replikasyonuna müdahale eder (Trottier ve ark., 2009). Beslenme durumunun CDV'ye bağlı hastalık üzerindeki etkisi daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.10. Halk Sağlığı Boyutları

Kızamık virüsü ile CDV arasındaki yakın ilişki ve primatlarda çoklu kanin distemper salgınlığının gözlemlenmesi nedeniyle, CDV'nin potansiyel olarak insanlara adapte olabileceği düşünülmüştür. Bir dizi deneysel in vitro çalışma bu spekülasyonu desteklemektedir ancak in vivo kanıt yoktur; bunlar başka bir yerde gözden geçirilmiştir (Duque-Valencia ve ark., 2019). Kızamık virüsü bağışıklığının CDV'ye karşı da koruma sağlaması muhtemeldir.

2.11. Köpeklerde Elektrokardiyografi

2.11.1. Tanım

Kalbin her döngüsündeki elektriksel aktivitenin artı ile eksi konektörler aracılığıyla büyütüp kâğıt üzerine kayıt eden alete elektrokardiyograf, bu işlem sonucu oluşan traseye elektrokardiyogram, kayıt ile yorumlama işlemine de elektrokardiyografi (EKG) denilmektedir (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

2.11.2. Endikasyon

Elektrokardiyografi veteriner ve beşerî hekimlik alanında kalbin üzerine etki gösteren hastalıkların ayırımında ve teşhisinde başvurulacak yöntemlerden biridir. Birçok kullanım alanları olup (Çizelge 2.2) (Yılmaz & Kocatürk, 2021), sık sık karşılaşılan kardiyak yetmezlik ve aritmilerin ortaya konulmasında EKG'den yararlanılır. Beşerî tıbbında olduğu gibi veteriner hekimlikte de kardiyopulmoner sistem ile ilişkili herhangi bir semptom olmasa da preanestezi ve anestezi uygulanacak hastalarda operasyon öncesinde elektrokardiyografiyle kalp ritmi değerlendirilmelidir. Böylelikle anestezi süresince ve operasyon sırasında olası kalp ritim anormallikleri sonucunda oluşabilecek komplikasyonların önlenmesine veya azaltılmasına olanak sağlamaktır (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Çizelge 2.2. EKG'nin kullanım alanları

Aritmiler	Endokrin bozukluklar (tirotoksikozis vb)
Kardiyak gözlem (anestezi, travma vb)	Elektrolit dengesizliği (K^+ , Ca^{++})
Kalp kompartımanlarında dilatasyon	Asit- baz anormalitesi
İlaç etkileri ya da toksisite	Şok, pankreatitis
Miyokardiyal hastalık	Dispne
Kongenital kalp hastalıkları	Senkop ya da nöbet
Edinsel valvular kalp hastalıkları	Kalpte üfürüm
Perikardiyal hastalık	Gallop ritm
Kalp yetmezliği	Geriatrik/ preoperatif değerlendirme

2.11.3. Kalbin Elektriksel Akım Fizyolojisi

Kalbin elektriksel akımı, vücudun belirli bölgeleri olan ekstremiteler veya toraks bölgesine yerleştirilen elektrodlar ile oluşan elektriksel aktivitenin toplanması amplifikasyondan geçirilerek kaydedilmesi sonucunda elektrokardiyogramlar oluşur. Kontraksiyon kalp hücrelerinin depolarizasyon olmasıyla oluşur. Hücrelerde bulunan sarkoplazmik retikulumda Ca^{+2} iyonların serbest hale gelerek aktin ve miyozini etkinleştirmesi sonucu bu işlem gerçekleşir (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Kalp hücrelerinin depolarizasyonu için impuls adı verilen depolarizasyon dalgalarının sinoatriyal düğümünden başlayarak kendine özgü iletim yolağından geçip tüm kalp hücrelerine varması gerekir. Tüm bu işlemler hücre bazında oluşan iyon değişim (aksiyon potansiyeli) temeline dayanır. İyon değişimleri ile elektriksel potansiyel farkları oluşur bunlarda elektrokardiyogramların temelini teşkil eder (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Dinlenme sırasında kalp hücreleri polarize haldedir, Na^{+2} , K^+ ve Ca^{+2} iyonlarının hücre içindeki ve dışındaki oranına bağlı olarak hücre dışı pozitif hücre içi ise negatif yüklüdür. Pacemaker hücreleri sinüs düğümünün uyarı oluşturan hücreleri olup hücreler arasında en hızlı otomasyona sahiptirler. Kalbin ritmini yöneten fizyolojik (primer) pacemakerlar anlamına gelir. Bu hücreler etkinliğini yitirdiğinde kalbin diğer pacemakerları olan atrioventriküler düğüm, his demetleri ve purkinje lifleri devreye girerek aktif hale geçerler bu yüzden “güvenlik pacemarlari”, “ikincil pacemaker” veya “latent pacemaker” adını alırlar (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

2.11.4. Kalp Ritminin Neuro-hurmodal Kontrolü

Vejetatif sinir sistemi olan otonom sinir sisteminin sempatik sinir sistemi kalp üzerine stimülatör etki gösterirken parasempatik sinir sistemide kalp üzerine inhibitör etki gösterir. Kalp ilk olarak inhibitör tonus (vagal tonus) etki altındadır.

Vagal uyarı, kalbin baskılanmasına (inhibasyonuna), kalp atımında azalmaya, atriyoventriküler iletiminde azalma, ventriküler depolarizasyon başlatma dalgasında azalmaya ve atriyal depolarizasyon başlatma dalgasının artmasına sebep olur.

Sempatik sinir sistemi tonusunda artış kıyasla daha çok relatiftir. Vagal tonus azalması sonucu kalp hızında artış, intraventriküler iletim süresinde azalma ve hücrenin kendisini çevreleyen diğer hücrelerde yeni bir depolarizasyon dalgasını başlatabilme özelliğinde artışa neden olmaktadır.

2.11.5. İleti Sisteminin Bileşenleri

İleti sistemi birbirine benzemeyen elektriksel özellikleri olan modifiye kalp kası hücrelerinden meydana gelmektedir.

2.11.5.1. Sinoatriyal Düğüm

Atriyum dexterin sağ üst köşesinde bulunan hücreler topluluğundan oluşur. Kalbin ritmini kontrol etmesinin nedeni en hızlı intrinsik depolarizasyon hızına sahip olmasındandır. Atriyal sistol uyarımıyla kalp siklusunu başlatmış olur.

2.11.5.2. Atriyoventriküler Düğüm

İmpulsun direkt olarak ventriküllere geçmesi atriyoventriküler halka (atriyum ile ventikül kısımlarını birbirinden ayıran fibröz düğüm) ile engellenir. İmpuls iletiminin gidebileceği tek yol-anormal oluşabilecek yollar dışında- atriyoventriküler düğümdür. Atriyoventriküler düğüm atriyumları birbirinden ayıran interatriyal septumun alt kısmında olup üç farklı görevi vardır (Yılmaz & Kocatürk, 2021);

a) İmpuls iletimini geciktirir. Atriyoventriküler düğümde ileti hızı saniyede 0,2 m dir. Bu durum ventriküllerin yeterli zamanda kan ile dolmasını sağlar. Bu sayede atriyumların ventriküllere ve burdan da tüm vücuda pompalanacak optimum kan miktarı sağlanacaktır. Bu kısmın iletideki karşılığı PR aralığı olmaktadır.

b) Atrioventriküler düğüm ikincil pacemaker görevi yapmakta ve bu otomasite diye adlandırılmaktadır. Bu özelliğiyle ileti sisteminde herhangi bir bozukluk olduğunda önemli yer kazanmaktadır. Örneğin sinoatriyal düğümde uyarı başlamadığı durumda atrioventriküler düğüm bu görevi devralarak kalp atım hızını ayarlayabilmektedir.

c) Atrioventriküler düğüm elektriksel filtrasyon görevi görürler böylelikle atriyumlarda yoğun hızda anormal impuls uyarımı olursa (örneğin atriyal fibrilasyon gibi); kalp hızına zarar verebilecek olan ekstra impulsarı önlemek ve ventriküllere iletimini engellemek atrioventriküler düğümün görevleri içerisinde yer alır.

2.11.5.3. His- purkinje sistemi

His demeti sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Sol dal daha sonra kendi içerisinde sol anterior ve posterior dalcıklara (fasikül) ayrılmaktadır. Bu sayede ventriküllerin depolarizasyonu düzenli olarak sağlanır (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Sinoatriyal düğümünden çıkan iletiler ilk olarak atrioventriküler düğüme sonrasında interventriküler septumdan geçerek his demetlerine sonra sol dal ile sağ dal sırasıyla yayılıp sağ ventrikül ile sol ventriküle ulaşırlar. Sol dal anterior dalcıklarla posterior dalcıklar iletilerin purkinje liflerinden miyokardial hücrelere transportunu sağlar (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Kalbin kanı doğru şekilde pompalayabilmesi için atriyum ve ventriküler kasılmaların birbiriyle koordine şekilde iki atriyumdan sonra ventrikül kontraksiyonların gerçekleşmesi gerekir. Bunun sonucunda kan atriyumlardan sonra ventriküllere, ventriküllerin kasılmasıyla da pulmonar arter ile aorttan bütün vücuda pompalanmış olur. Kasılmanın gerçekleşebilmesi için kalp kası hücrelerin başlatıcı faktör olan elektriksel uyarım ile uyarılması gerekir. Oluşan elektriksel aktivasyon elektrokardiyografi ile değerlendirilip fizyolojik veya patolojik durumlar belirlenebilir. Elektriksel stimülasyon önce her iki atriyum depolarize olduktan sonra ventriküler uyarım gerçekleşir (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Kalp depolarizasyondan sonra kasılma ve herhangi bir uyarıya kadar repolarize dönemdedir. Böylelikle bu döngü sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile bu döngü hızlanırken, azaldığında parasempatik sinir sistemi aktivasyonu ile yavaşlar (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Sinoatriyal düğüm kalp üzerine kendi kendine uyarım oluşturma yeteneğine sahip olup ‘primer pacemaker’ özelliği gösterirler. Sinoatriyal düğüm köpeklerde 70 ila 140 arası uyarı oluşturabilmektedir. Sinoatriyal düğüm etkisiz durumdayken kalp üzerinde en fazla uyarım oluşturan düğümün etkisindedir. Sinoatriyal düğümünden sonraki kısımlar olan atriyoventriküler düğüm, his demeti ve purkinje lifleriyle kalpte dakikada üretilen uyarı sayısı azalır, iletim hızı artar (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

2.11.6. Elektrokardiyografi; Kayıt, Kalibrasyon ve Ölçüm Teknikleri

Elektrokardiyografik muayenenin gerçekleştirilmesi için olması gereken şartlar;

2.11.6.1. Uygun Ortam

Hayvanda oluşabilecek stres en alt seviyede tutulmalıdır aksi durumda oluşabilecek heyecan kalp frekansında artışa neden olup bu da izoelektrik çizginin testere dişleri gibi düzensiz görünmesine neden olacaktır. Bu şekilde görüntü oluşumunu engellemek için hasta sahibi ile hastanın uygun pozisyona alınması sağlanmalıdır. İletken olmayan masanın kullanılması ve hasta üzerinde bulunan aksesuarların elektrokardiyografi çekiminden önce hasta üzerinden uzaklaştırılması gerekmektedir. Aksi taktirde EKG’de artefakt oluşumuna sebebiyet verecektir.

2.11.6.2. Elektrokardiyografi Cihazı

Çağımızda teknolojik özellikler yönünden birbirinden farklı EKG cihazları vardır. Veteriner hekimliği temelli EKG cihaz dışında insan hekimliğinde kullanılan EKG cihazları pet hayvanlarında kullanılabilir. Anestezi süresince veya operasyon takibinde EKG’den yararlanılmak isteniyorsa monitorizasyon özellikli EKG cihazları kullanılabilir. Alışagelmiş muayenelerde dijital gösterime sahip veya basit cihazlar maliyet yönünden daha uygun oldukları için kullanımı tercih edilebilir. Bilgi veren EKG cihazlarında kalp hızı ve kalp iletim aralıkları güvenilir şekilde sunulmakla birlikte normal varyasyonlar ile bazı ritim düzensizlikleri doğru bir şekilde belirtilmediği göz önünde tutulmalıdır (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

2.11.7. EKG Uygulama Tekniği

Elektrokardiyografi düzeneğini gövdeye ve kalbin etrafına yerleştirilen artı ve eksi konektörler meydana getirmektedir. Bu sebeple elektrokardiyografi konektörleri depolarize ile repolarize dönemlerinde myokardiyum hücrelerinde elektrik aktivasyonunu ölçmektedir. Elektriksel impulslar artı konektöre doğru geçerek artı

defleksiyonu oluştururken, artı konektörden akarak da eksi defleksiyonu meydana getirir. Ayrıca impulslar konektöre dikey gelerek defleksiyon şekillenmesini önler. Elektrokardiyografi dalgaları, tüm kalp hücrelerin oluşturduğu impulslar bütünüdür (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

2.11.7.1. Konektör (elektrotlar)

Elektrokardiyografi kablolarını hayvana yerleştirmek için konektör denilen yapılara ihtiyaç duyulur. Konektörler hayvanın farklı vücut kısımlarına yerleştirilerek (Çizelge 2.3) (Yılmaz & Kocatürk, 2021) kalpteki elektriksel aktivasyonun farklı noktalardan görünmesini sağlar. Bu sayede kalpteki lezyonların ve ritim bozuklukların teşhisinde fayda sağlanır. Elektrotlardaki iletimi kolaylaştırmak için alkol veya öncelikli olarak elektrokardiyografi jeli veya ultrason jeliyle deriye tamamen temasından sonra elektrokardiyografi krokodil (timsah ağızlı) klipsleriyle veya tek kullanımlık elektrokardiyografi pedleriyle vücudun belirli bölgelerine yerleştirilir. Krokodil klipsler deriye tutturulduktan sonra iletimi kolaylaştırılan jeller ile krokodil klipslerine temas ettirilebilir. Yapışkan özellikli konektörler tüylü hayvanlarda zorluk yaratabilir bu yüzden bölgenin tıraşı yapılarak o bölgeye flaster veya bandaj ile yerleştirilmesi sağlanabilir. Testere dişli EKG krokodil klipslerin yaratacağı acıyı minimize etmek için dişli kısmın aşındırma işlemi yapılabilir. Yerleştirilen konektörlerin birbiriyle teması engellenip bağlanan bölgelerin kontrolü sağlandıktan sonra dışarıdan gelecek uyarıcı etkenlerin engellenmesi gerekir. Aynı zamanda EKG kabloların elektrokardiyografisi çekilen hasta üzerinden aşağıya doğru sarkması yanlış EKG sonuçlarına neden olacaktır. Bu yüzden birbiriyle teması engellenerek EKG çekilen masa üzerinde yer alması önerilmektedir. Kırmızı, sarı ve yeşil konektörler ekstremitelerine derivasyonunu sağlarken siyah konektörler topraklamayı sağlar (Çizelge 2.3) (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Çizelge 2.3. EKG elektrodları, renkleri ve uygulama noktaları

Elektrod rengi	Kablo/ pozisyonu	Uygulama noktası
Sarı	LA	Sol ön ayak- articulacia cubiti'nin ön yüzü ya da dirseğin fleksor iç açısına
Kırmızı	RA	Sağ ön ayak-articulacia cubitinin ön yüzü ya da dizin fleksor iç açısı

Yeşil	LL	Sol arka ayak- articulatio genu'nun ön yüzü
Siyah- nötral uç	RL	Sağ arka – articulatio genu'nun ön yüzü

Beyaz konektörler prekardial (göğüs) derivasyonlarında kullanılmaktadır (Çizelge 2.4) (Yılmaz & Kocatürk, 2021). Göğüs derivasyonları için V1-V6 ve V10 veya C1-C6 ile adlandırılmış konektörler bulunmaktadır. Prekordial derivasyonları veteriner hekimliğin yanı sıra beşerî tıbbında daha rutin kullanım alanı bulur. Kalbin yatay ve dikey eksen şeklinde muayenesini sağlar. Bu yöntem ile ekstremitte derivasyonlarıyla incelenemeyen P dalgaları ve kalpte şekillenen anormal büyümenin değerlendirilmesine olanak sağlar.

Çizelge 2.4. Köpeklerde göğüs elektrodlarının bağlantı noktaları

Unipolar göğüs derivasyonu	Uygulama noktası
V ₁ , rV ₂ (CV ₅ RL)	5. sağ interkostal aralık, sternumun kenarı
V ₂ (CV ₆ LL)	6. sol interkostal aralık, sternumun kenarı
V ₃	6.sol interkostal aralık, V ₂ -V ₄ arası
V ₄ (CV ₆ LU)	6. sol interkostal aralık, kosta kondral birleşim
V ₅ ve V ₆	6.sol interkostal aralıklığının dorsali, V ₃ -V ₄ arası
V ₁₀	7. torasik vertebranın dorsal spinous processine

2.11.7.2. Derivasyonlar

Vücut eşkenar üçgen şeklinde hayal edildiğinde, eşkenar üçgenin ortasındaki alan kalp tarafından oluşturulan elektriksel potansiyele sahip kalp vektörü, eşkenar üçgene ise einthoven üçgeni denilmektedir. Standard elektrokardiyografide birbirinden farklı on iki konektör sınıfı kullanılıp kayıt yapıp konektör sınıflarına derivasyon denir, üç grupta sıralanır;

1. DI, DII ve DIII olmak üzere bipolar ekstremite derivasyonları

2.aVR, aVL, aVF olmak üzere güçlendirilmiş unipolar ekstremite derivasyonları

3. V1-V6 ve V10 unipolar göğüs derivasyonları

Unipolar ile bipolar ekstremite toplamda altı derivasyon olmak üzere kalbi farklı noktalardan gören düzlemlerde yer alırlar. Ekstremitte derivasyonlarındaki dalga voltajları incelenerek kalbin depolarizasyon veya repolarizasyon dalga yönüne bakılarak yakın olduğu düzlem incelenir. Bu incelemeye ek olarak göğüs derivasyonları eklenirse kalpteki elektro fizyolojik değişimlerin incelenmesi sağlanır.

- Standart bipolar ekstremite derivasyonları: Bipolar ekstremite derivasyonları standart derivasyonları (I, II, III) kapsar ve Çizelge 3.2'de konektörlerin yerleşim kısımları verilmektedir.
- Güçlendirilmiş unipolar ekstremite derivasyonları: Önceden yapılan sistem dirençlerinden elektrik montaj ile kırmızı, yeşil ve sarı konektörlerin birbirine bağlandıkları bir nötr konektör meydana getirmektedir. Bu derivasyonlar;

1. aVR, kırmızı konektör ile nötr konektör arasında
2. aVL, sarı konektör ile nötr konektör arasında
3. aVF, yeşil konektör ile nötr konektör arasında

2.11.7.3. Köpeklerde EKG pozisyonları

Köpeklerin sağ yan yatırılması elektrokardiyografi çekilmesi yönünden uygundur. Ek olarak köpeklerin ayakta durup elektrokardiyografi uygulaması yapılabilir. Köpeklerin sağ tarafına yatırılmasıyla elektrokardiyografi referans

değerlerine varılmıştır. EKG’ de amplütüd (voltaj) değerlendirilmesi birincil inceleme olmadığı, yalnızca birincil ritim bozuklukların incelenmesi hedeflendiğinde elektrokardiyografi incelenmesinde köpeğin uzanarak, sağ lateral yatışında ya da oturur vaziyette olması en alt seviyede artefakt oluşturmamasının yanında güvenle tercih edilebilir (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Zaptırapı sağlanması amacıyla kullanılan preanestezikler otonom sinir sistemi veya kalbi direkt etkilemesiyle kalbin ritim ve frekansını etkileyebilmektedir. Bu yüzden kalbin oskültasyonu sırasında ortaya konulan aritmi varlığı belirtilen ilaçların kullanılmasıyla elektrokardiyografi de perdelenebilir. Mümkün olduğunca elektrokardiyografi çekimi öncesinde zaptırapı sağlamak amacıyla kullanılan sedatif ve tranklizan ajanlardan sakınılmalı, sakınılmadığı durumlarda ise verilen ilaç öncesi ve sonrası kalpteki ritim ve frekans değişimleri göz önünde tutulmalıdır (Yılmaz & Kocatürk, 2021).

Elektrokardiyografi için uygun pozisyona getirilen hastanın ekstremiteler ve göğüs derivasyonları tarif edildiği şekilde yerleştirildikten sonra elektrokardiyografi çekimi için hazır hale getirilmiş olur. Bu esnada elektrokardiyografik kalibrasyonların yapılması trase çıktısının alınması veya monitorizasyonun aktivasyonu gerekmektedir.

2.11.7.4. Kalibrasyonlar

Trase üzerinde bulunan yatay düzlem elektrokardiyografi hızını, dikey düzlem ise elektrokardiyografi voltajını kalibre eder. Ritim analizi için trasenin hızı 25 mm/sn’e getirilir (elektrokardiyografi trasesinde küçük kare 0,04 sn veya 40 milisaniyeye denktir), daha sonra ölçüm ve hesaplama için hız 50 mm/sn’ye getirilir. Komplekslerin küçük olduğu durumlarda voltaj kalibrasyonu 10 mm/mV iken 20 mm/mV’a yükseltilebilir, büyük olduğu durumlarda ise 10 mm/mV iken 0,5 mm/mV’a düşürülebilir, derivasyon voltajı 1 cm (10 mm) = 1mV olmalıdır. Üç ya da altı kanallı çıktılarda derivasyonlar arasında QRS kompleksleri birbiriyle karışabilir ya da tek kanallı çıktılarda QRS voltajı trasenin sınırını aştığı durumlarda kalibrasyon 5mm/mV’a ayarlanır. Bu yüzden standart kalibrasyona oranla tüm EKG kompleks oluşumları düşük voltajda görüleceğinden bu yapılar perikardial efüzyon, kalp büyümesi gibi olgularla karıştırılmamalıdır. Kalibrasyon hızı 20 mm/mV olduğu durumlarda EKG kompleks oluşumları iki kat büyük olacağından sol ventriküler hipertrofi, sağ atriyal genişleme ve hiperkalemi hastalıkları yönünden yorumlanmamalıdır.

2.11.7.5. Filtreler

Elektrokardiyografik aletler filtreli olarak üretilmektedir. Böylelikle frekans 0,05-100 Hz aralıklarında kaydedilip dışarıdan gelebilecek sinyaller frekans aralığını etkileyebileceği için filtre ayarından yararlanmak gerekmektedir. Bu sayede elektrokardiyografi kaydında çevreden gelebilecek sinyaller filtrelenir. Filtreleme özelliği aktif olduğunda elektrokardiyografi sinyal amplütüdüleri olduğundan daha az görülür bu yüzden filtreleme özelliği gerek duyulmadıkça açık olmamalıdır.

2.11.8. Elektrokardiyografi Komplekslerin Oluşumu

Elektrokardiyografi P, Q, R, S, T olmak üzere beş dalgadan oluşmaktadır bunlardan üçü QRS kompleks oluştururken PR ve QT interval; segment olarak da ST bulunmaktadır. Bu dalgaların dışında U dalgası varlığı belirlenmiş olup veteriner hekimliğinde tartışmalıdır. Tüm kalp boyunca elektrik yüklerinin birbirinin eş olduğu zamana izoelektrik denilmektedir, elektrokardiyografi de herhangi bir defleksiyon oluşmaz. “P dalgası” elektrokardiyografi trasesinde ilk oluşan pozitif dalga olup atriyal depolarizasyonu temsil eder (Yılmaz & Kocatürk 2021).

Hücre zarının iç ve dışındaki iyon değişimiyle hücrede depolarizasyon ile repolarizasyon oluşur. Polarizasyon esnasında hücre dışı artı yüklü olup hücre içi ise negatif yüklenirken depolarizasyon sırasında ise hücre içi artı hücre dışı eksi duruma geçer. Herhangi bir noktadan başlayan depolarizasyon hücre süresince devam eder. Yayılım esnasında hücrenin yüzeyinde bulunan elektronegatif ve elektropozitif alanlar arasında potansiyel yük değişimleri oluşur. Hücrenin tekrardan polarize olduğu durum olan repolarizasyon aşamasında da bu durum geçerlidir. Elektrokardiyografi kalpteki hücrelerin aktivasyonunun bir sonucu olup atriyumdaki hücrelerin aktivasyonu olan P dalgasını takiben ventriküllerdeki hücrelerin aktivasyonu QRS-T oluşur (Yılmaz & Kocatürk 2021).

2.11.8.1. P dalgasının (atriyal fonksiyon) oluşumu

Atriyal depolarizasyon kalbin sağ atriyumun üst kısmında yer alan Sinoatriyal düğümünden başlayarak, su birikintisine atılan taşın orta noktadan çevreye doğru dalga akışı gibi, interkale diskler ile protoplazmik köprülerle hücreden hücreye 1 m/sn hız ile atriyoventriküler düğümüne kadar geçerler. Sinoatriyal düğümün yakınında bulunan sağ atriyumda depolarize olan hücreler ile depolarize olmayan atriyum dokuları arasında elektriksel potansiyel farklılıkları oluşmaktadır. Sinoatriyal düğümünden çıkan

uyarının atriyum dokusunu depolarize ettiği süre boyunca P dalgası elektrokardiyografide oluşan ilk pozitif, negatif ya da bifazik dalgadır (Yılmaz & Kocatürk 2021).

Atriyumlardaki iletim hücreden hücreye seyrettiği için diğer kısımlara göre daha yavaş olacağından depolarizasyon da daha yavaş yayılım olacaktır. Bu nedenle elektrokardiyografide P dalgaları çember tarzında defleksiyonla sonuçlanır.

- Eğimin başlangıç oluşumu sağ atriyumdaki depolarizasyon başlangıcına denk gelmektedir.
- Eğimin tepe noktası ise sağ atriyumdaki depolarizasyon sonu olup atriyumlar arası septumun depolarizasyonu ve sol atriyumda depolarizasyonun başlangıcını gösterir.
- Eğimin bitişi, sol atriyal depolarizasyonla eştir.

P dalgasında oluşacak şekil konektörün bağlanmasına bağlıdır.

- Depolarizasyon konektöre yakın ise pozitif dalga,
- Depolarizasyondan uzak ise negatif dalga,
- Ya da depolarizasyon elektroda ilkin yaklaşıp sonrasında uzaklaşıyorsa bifazik dalga oluşur.

Atriyumlardaki repolarizasyon da depolarizasyonda olduğu gibi aynı yoldan ilerler. Ventriküllerde gerçekleşen depolarizasyon atriyumlardaki oluşan repolarizasyonu kaplar bu yüzden elektrokardiyografi de repolarizasyon sürecini net göremeyiz. Atriyumdaki repolarizasyon atriyumlarda ciddi boyutta genişleme olduğunda ya da atriyoventriküler bloğun gerçekleştiği durumlarda gözlenebilir (Yılmaz & Kocatürk 2021).

2.11.8.2. PQ veya PR aralığın (atriyoventriküler iletim) oluşumu

Bu süreç atriyumdaki aktivasyon ile ventriküler aktivasyonu birbirinden ayırt eder. PQ/PR oluşurken, atriyoventriküler düğümdeki uyarım his demetlerine geçiş yapar. Normalde uyarım atriyoventriküler düğüm ile his demetlerinin ortak bölgesinden kuvvetli şekilde bağlanır ve kendi kendine ventriküllere geçiş yapar. Uyarı hızı atriyoventriküler düğümde yavaşlarken his demetlerinde ise artar.

Atriyal depolarizasyon esnasında, depolarizasyon dalgaları ayrıca atriyoventriküler düğümde depolarize eder. Atriyoventriküler düğüm süresince ilerleyen elektriksel depolarize dalgaların yayılımı diğerlerine göre daha yavaştır. Bunun sonucunda ventriküldeki kasılma atriyumdaki kasılmayı takip ederek gerçekleşir. Atriyoventriküler düğümde geçen depolarizasyon dalgaları ventrikülerde bulunan özelleşmiş iletiminde bulunan his demetleri, sağ dal ile sol dallar ve purkinje iplikçiklerinde hızlıca yayılır.

2.11.8.3. QRS (ventriküler aktivasyonu) oluşumu

Ventriküllerdeki depolarizasyon QRS kompleksine denk gelir. Köpeklerde öncelikle septal yüzeyin sol üçte birlik kısmı aktive olmaktadır. Sonrasında depolarizasyon sol ventrikülün yüzeyine hızlıca yayılarak sağ ventrikülün septal yüzeyine geçerek her iki ventrikülün endokardiyum hücre yüzeylerine yayılım gösterir. Öncelikle apeksin pariyetal hücrelerinde hızlı yayılım gerçekleşir. Bu sırada interventriküler septum ile sağ ventrikülün duvarının büyük alanı depolarize olmuş olur. En son olarak sol ventriküllerin yan alanları ile kaudobazal alanları da uyarılarak kardiyak döngü sonlanır (Yılmaz & Kocatürk 2021).

Ventrikül depolarizasyon üç ayrı faza ayrılıp her biri de elektrokardiografiye bir dalga vermektedir.

- İlk 10 milisaniye (ms) başlangıçta oluşan septal depolarizasyonu ifade eder. Elektrokardiyografideki P dalgasının takiben oluşan negatif defleksiyondur ve R dalgasından önce oluşur. Bu Q dalgası olup zayıf amplitüde sahip olup trasede görülemeyebilir.
- Devamındaki 30 ms ise septumun bazali ile ventrikülün serbest duvar kısmı depolarize olmaktadır. Ventrikülün depolarizasyonu ifade eden R dalgası güçlü amplitüde sahiptir. R dalgasında potansiyel olarak sol ventrikül sağ ventriküle nazaran daha ağır basmaktadır. P dalgasından sonra Q dalgası

oluşsun veya oluşmasın R dalgası izoelektrik çizgide oluşan ilk pozitif sapmadır.

- Son 10 ms ise atrioventriküler bazal kısmın depolarizasyonu ifade eder. Q dalgası gibi zayıf amplitüde sahip olup her daim görülemeyen R dalgası sonrası oluşup ilk negatif sapmaya sahip S dalgasıdır.

Ventriküler depolarizasyonunu ifade eden QRS kompleksi ayrı ayrı adlandırılmak yerine bütün olarak adlandırılması yanlış adlandırılmaların önüne geçecektir (Yılmaz & Kocatürk 2021).

2.11.8.4. ST segmenti

Elektrokardiyografinin bu evresinde ventriküller tek modül halinde depolarizasyon şekillenir. Bu yüzden ST kompleksi izoelektrik haldedir. Uygulama da çoğu kez S dalgasının sonu T dalgasının ise başlangıcı eğri haldedir. Buna ek olarak izoelektrik çizgiye nazaran aşağı yukarı kaymamalı, kaydığı durumda herhangi bir hastalığın varlığından şüphelenir.

2.11.8.5. T dalgası (ventriküler repolarizasyon) oluşumu

Ventriküller depolarize ve kasılmasından sonra oluşabilecek bir diğer uyarıya kadar repolarize duruma geçer bu durum myokardiyum hücrelerinde elektriksel potansiyel değişimi oluşturur bunun sonucu olarak da elektrokardiyografi de T dalgası şekillenir.

Elektrokardiyografi de bifazik- negatif veya pozitif- defleksiyon olup S dalgasından sonra meydana gelmektedir ve çoğunlukla sol ventrikülün repolarizasyonunu işaret eder. Pet hayvanlarında T dalgasının bir önemi yoktur yani pozitif, negatif veya bifazik olabilir. Kedi ve köpeklerde myokardial hücrelerinin repolarizasyonu ifade eden T dalgası insanlarda olduğu gibi teşhis yönünden pek önem arz etmez. T dalgası atriyumlardaki repolarizasyonu ifade etmekte olup pratikte çoğu kez elektrokardiyografi de görülememektedir. Bunun nedeni daha çok kısa dalgalı olması veya QRS kompleksi içerisinde seyretmektedir (Yılmaz & Kocatürk 2021).

2.11.8.6. QT aralığı (ventriküler sistol)

Kalp frekansına bağlı olup ventriküllerin depolarize olduktan sonra repolarize olana dek süren süre toplamıdır.

Yapılan bu çalışmanın hipotezi, distemper ile enfekte köpeklerde EKG değişimlerinin gerçekleşebileceği ve bu değişimlerinin klinik skor ile pozitif korelasyon gösterebileceği üzerine oluşturulmuştur. Bu nedenle, yapılan bu çalışmanın amacı distemper ile enfekte köpeklerde EKG'deki değişimlerin değerlendirilmesi ile birlikte klinik skorlama ile EKG değişimleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Yapılan bu çalışmadan elde edilen EKG verileri ile klinik bulgu/skorlama ilişkisi, kanin distemper ile enfekte köpeklerde ilk defa ortaya konmaktadır. Ortaya konulan bu verilerin, hastalığın klinik şiddeti ve prognozunda kullanılan klinik skorlama sistemi ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmanın Enfekte Grubu Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne kanin distemper hastalığına benzer şikayetler (lenfadenopati, hipertermi, ishal, kusma, nörolojik bulgular, dispnea, pneumoni, deride kepeklenme, hiperkeratozis) ile getirilen 10 adet köpek oluşturuldu. Sağlıklı Kontrol Grubu'nu (n=10) ise genel sağlık kontrolü ve/veya aşılama için getirilen köpeklerden oluşturulmuştur. Bu çalışma, Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından alınan izin ile onaylanmıştır (Karar no: 2024/001/07).

3.2. Dahil Etme/ Çıkarma Kriterleri

Araştırma dahiline alınan köpekler benzer vücut ağırlığı, 3-12 ay yaş aralığındaki köpekler dahil edildi. Kalp hastalığına yatkın olan ırklar (Cavalier King Charles spaniel, Doberman, Danua [Great dane], Boxer, Bulldog, German shepherd, Roitweiler ve Golden retriever) bir yaş üzeri gebe ve laktasyon döneminde olan köpekler ve antihipertansif ajanlar (diüretikler, betablokerler, ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, alfa blokerler, anjiyotensin II reseptör blokörleri gibi) ile tedavi gören hayvanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, araştırma sonuçlarına etki edebilecek herhangi bir sağaltımsal müdahale (pozitif inotrop madde, sıvı sağaltımı, antienflamatuvar, antiviral ve immünstimulan ajanlar, vb.) gerçekleştirilmiş köpekler araştırma kapsamına alınmamıştır. Benzer semptomlara yol açabilecek başka bir hastalığın (Kanin parvovirus, Coronavirus ve giardiasis) varlığı tespit edilen köpekler araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Klinik Muayene

Araştırmaya dahil edilen köpeklerin distemper virüs için gerekli skorlamanın oluşturulabilmesi için klinik muayeneleri yapıldı. Bu muayeneleri özetler nitelikte olan modifiye distemper klinik skorlaması Çizelge 3.1 (Değirmençay, 2023)'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda yer alan köpeklerin sağlıklı olduklarının belirlenmesi için aynı muayene işlemlerinden geçirildi.

Çizelge 3.1. Kanin Distemper Virus Modifiye Klinik Skorlaması

Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
T(°C)		Nazal Akıntı	

37.1-39.3	0	Yok	0
39.4-39.9	1	Seroz	1
40.0-40.5	2	Seromukoz	1
≥ 40.5	3	Mukoz	2
≤ 37.0	3	Mukoprulent	3
Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
Okuler Akıntı		Genel Durum	
Yok	0	Çok iyi	0
Hafif	1	İyi	1
Orta	2	Kötü	2
Şiddetli	3	Çok kötü	3
Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
İştah		Dehidrasyon	
Çok iyi	0	Yok	0
İyi	1	Hafif	1
Kötü	2	Orta	2
Çok kötü	3	Şiddetli	3
Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
Dermatolojik Lezyonlar		Öksürük	
Yok	0	Yok	0
Taban yastığında hiperkeratoz	3	Uyarımla tetkilenen	1
Nazal bölgede hiperkeratoz	3	Spontan	2
Deri kalınlaşması/Püstül varlığı	1		

Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
Dışkı Durumu		Kusma	
Normal	0	Yok	0
Sulu	1	Var	1
Kanlı	2		
Bulgu	Skor	Bulgu	Skor
Nörolojik Bulgular		Dental Bulgular	
Yok	0	Yok	0
Var	3	Dental-Enemal Hipoplazi	3
Bulgu	Skor		
Ölüm			
Yok	0		
Var	20		

3.4. Etiyolojik Hızlı Test Kiti Analizleri

Araştırmaya dahil edilen köpeklerin klinik muayene işlemleri sonrasında etiyolojik olarak hastalıklarının belirlenmesi için her iki grup dahil olmak üzere hızlı test kitlerine tabi tutuldu. Köpeklerden doğal yolla defekasyon/rektumdan svab ile dışkı örneği alma yöntemleri ile dışkı numunesi alınıp, Parvovirus, Coronavirus, Distemper virüs ve Giardiasis yönünden hızlı test kitleri (Anigen Rapid CPV/CCV/Giarida Ag Test Kit ve Anigen Rapid CDV Ag Kit, Sensitivity -98.8%, Specificity -97.7 Bionote, Kore) ile etiyolojiler belirlenmiştir. Kanin distemper virüs ile mono enfekte olduğu belirlenen olgular Enfekte Gruba dahil edilirken, non-enfekte olan ve herhangi bir klinik semptom göstermeyenler ise Kontrol Grubuna dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen köpeklere klinik skorumlama yapıp Elektrokardiyografi çekilmiştir.

3.5. EKG muayenesi

Olgular sadece hasta sahibi ve uygulayan en fazla iki hekimin bulunduğu loş ve sessiz bir muayene ortamı sağlandıktan sonra, bu ortamda 5-10 dakika ortama alışmaları için beklenildi. Sonrasında sağ tarafına yatırılarak elektrotlar %70 etil alkol ve ultrason jeli ile articulatio cubiti ekleminin plantar yüzeyine ve articulatio genu ekleminin apikal yüzeyine uygulandı ve EKG cihazı (Mindray uMEC12 Vet, Çin) ile ölçüm gerçekleştirildi. Oluşan EKG trasesi ise P dalgası, PR intervali, QRS kompleksi, ST segmenti, T dalgası, QT intervali bölümleri, mV ve ms yönünden, iki hekim tarafından kör bir şekilde değerlendirilip ortalaması alındı. Distemper hastalığında gerçekleşebilen myoklonal ritmik tonuslar nedeniyle oluşan artefakt kısımları, hatalı ölçümlere neden olabileceğinden dolayı değerlendirme kapsamına alınmadı.

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 2023 programı kullanıldı. Araştırma ile not edilen verilerin normalite testi yapıldı. Normalite testi sonuçlarına göre normalite testi sonuçlarına göre normal dağılım göstermediği ve bundan dolayı Kruskal- Wallis analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda ortanca, standart sapma, birinci ve üçüncü çeyrek değerleri (Q1-Q3) ve değerler arası ilişkinin önemi belirlendi. İlişkinin önemli olması için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Klinik skor ile EKG verilerinin arasındaki korelasyon ise Pearson korelasyonu ile değerlendirildi.

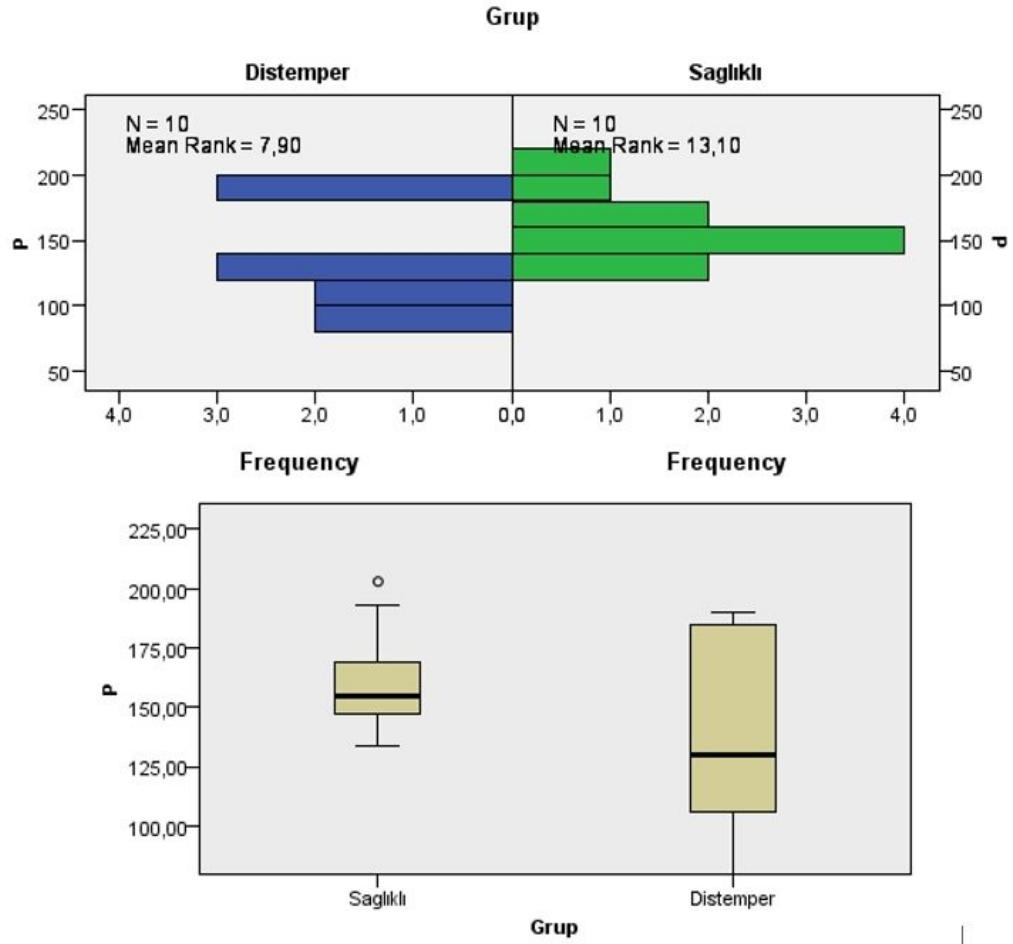
4. BULGULAR

Araştırmada yer alan grupların EKG değerlendirmesinde P (mV) ve Pd değerinin, sağlıklı kontrol grubu ile distemperli grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede (sırasıyla, P=0,019, P=0,023) artış tespit edilirken, P (atım/dk) değerinde ise azalma tespit edilmiştir (P=0,049). Klinik skorlama sonuçlarına göre, nazal akıntı, oküler akıntı, genel durum, iştah, dehidrasyon, dermatolojik lezyon, nörolojik bulgu ve toplam skor değerlerinde, sağlıklı kontrol grubu ile distemperli grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede (sırasıyla, P=0,023, P=0,023, P=0,043, P=0,000, P=0,000, P=0,023, P=0,000, P=0,000) artış tespit edilmiştir. Araştırmada yer alan grupların EKG muayene sonuçlarının istatistiksel verileri Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1-4.11’de gösterilmiştir.

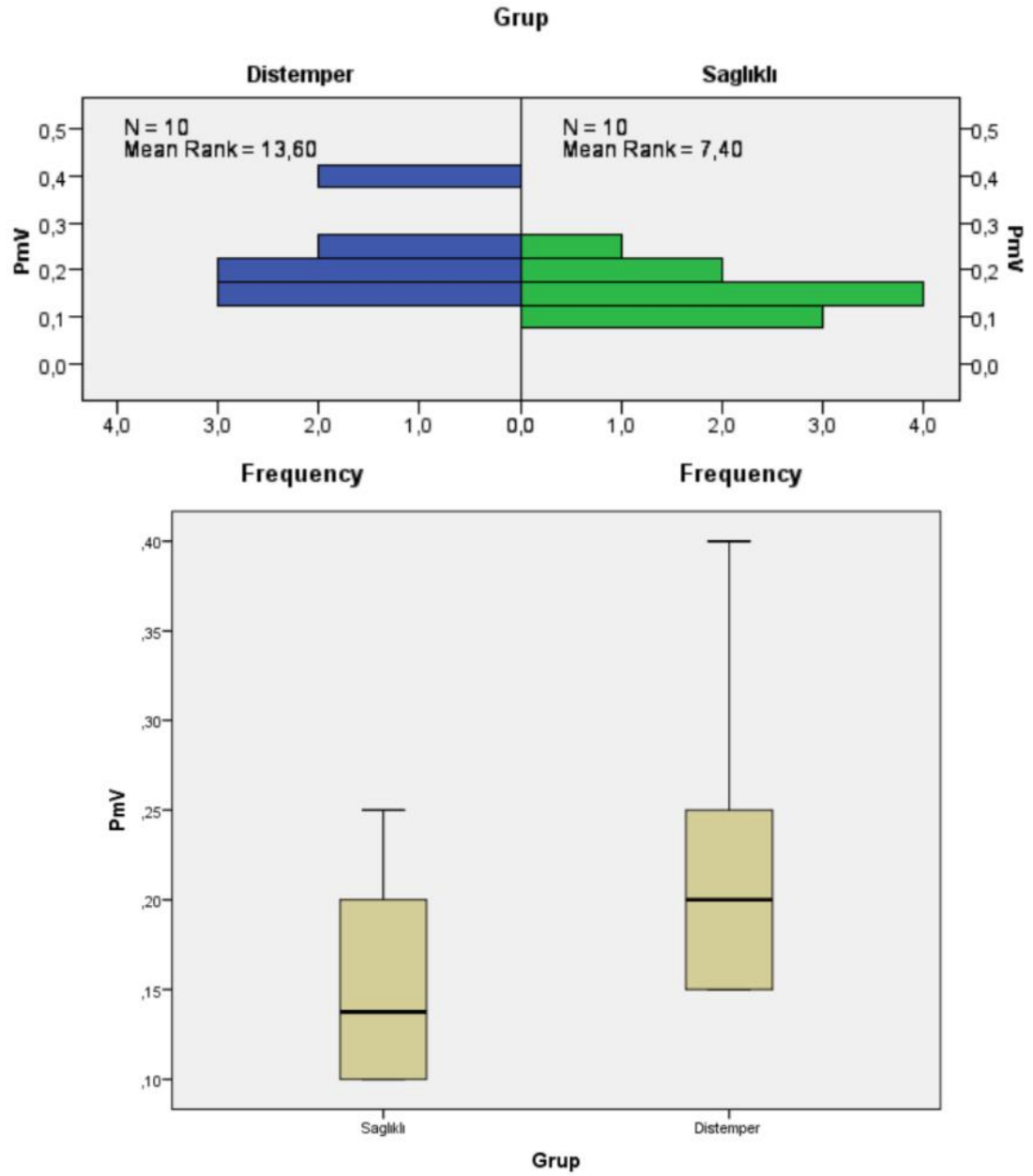
Çizelge 4.1. Araştırmada yer alan her iki gruptaki köpeklerin EKG muayene ile klinik skorlama sonuçlarının istatistiksel verileri

Parametre	Gruplar		P değeri
	Sağlıklı Median±S D (Q1-Q3)	Distemper Median±SD (Q1-Q3)	
P (atım/dk)	155±22,65 (144,5-175)	130±39,6 (103,5-185,8)	0,049
P (mV)	0,138±0,05 (0,1-0,2)	0,2±0,09 (0,15-0,28)	0,019
P (ms)	40±5,5 (35-41,25)	40±2,36 (40-40)	0,739
Pd	12,5±6,66 (10-20)	22,5±7,15 (18,75-30)	0,023
PR (ms)	80±15,63 (70-80)	80±19,21 (87,75-90)	0,529
QRS (mv)	0,88±0,24 (0,74-1,03)	0,89±0,24 (0,61-1,06)	0,739
QRS (ms)	40±9,49 (30-40)	40±6,99 (40-50)	0,089
ST (ms)	132,5±21,1 4 (117,5-160)	140±43,22 (115-160)	0,912

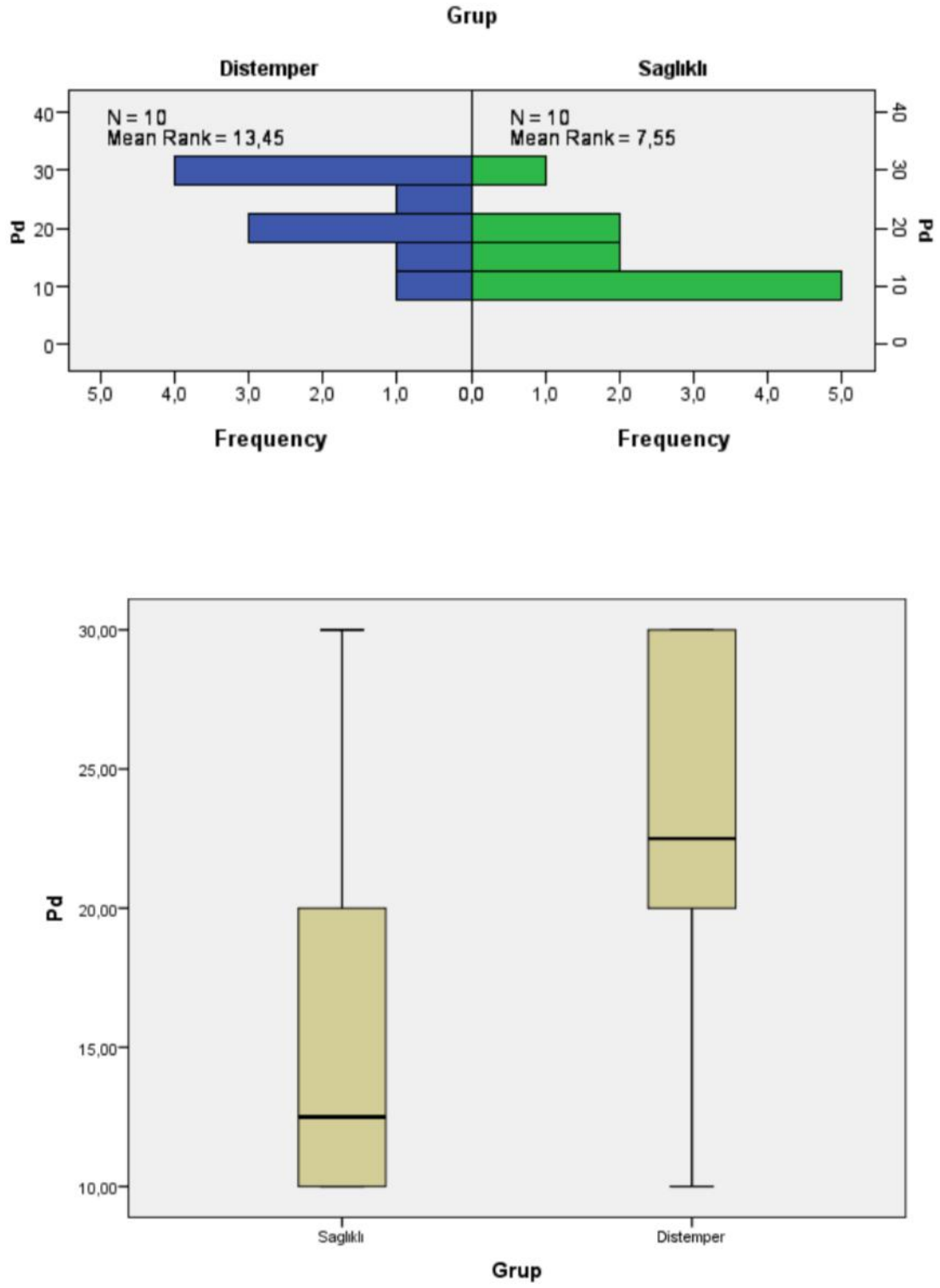
T (mv)	0,20±0,15 (0,14-0,29)	0,18±0,59 (0,10-0,26)	0,631
QT (ms)	170±24,06 (155-200)	185±42,49 (160-200)	0,481
Vücut Sıcaklığı Skoru	0,0±0,42 (0-0,25)	0,0±0,97 (0-1)	0,684
Nazal Akıntı Skoru	0±0,0 (0-0)	1,0±1,20 (0-2,25)	0,023
Oküler Akıntı Skoru	0±0 (0-0)	1,0±0,99 (0-1,25)	0,023
Genel Durum Skoru	1,0±0,52 (0-1)	1,0±0,67 (1-2)	0,043
İştah Skoru	0±0 (0-0)	2,0±0,67 (1,75-2)	0,000
Dehidrasyon Skoru	0±0 (0-0)	1,0±0,67 (1-2)	0,000
Dermatolojik Lezyon Skoru	0±0 (0-0)	2,0±2,68 (0-6)	0,023
Öksürük Skoru	0±0 (0-0)	0,0±0,84 (0-0,5)	0,481
Dışkı Durumu Skoru	0±0 (0-0)	0,0±0,70 (0-1)	0,280
Kusma Skoru	0±0 (0-0)	0,0±0,48 (0-1)	0,280
Nörolojik Bulgu Skoru	0±0 (0-0)	3,0±0,95 (3-3)	0,000
Dental Bulgu Skoru	0±0 (0-0)	0±0,95 (0-0)	0,739
Ölüm Skoru	0±0 (0-0)	0±0 (0-0)	1
Toplam Skor	1,0±0,79 (0-1,25)	13,5±5,62 (7,75-17,5)	0,000



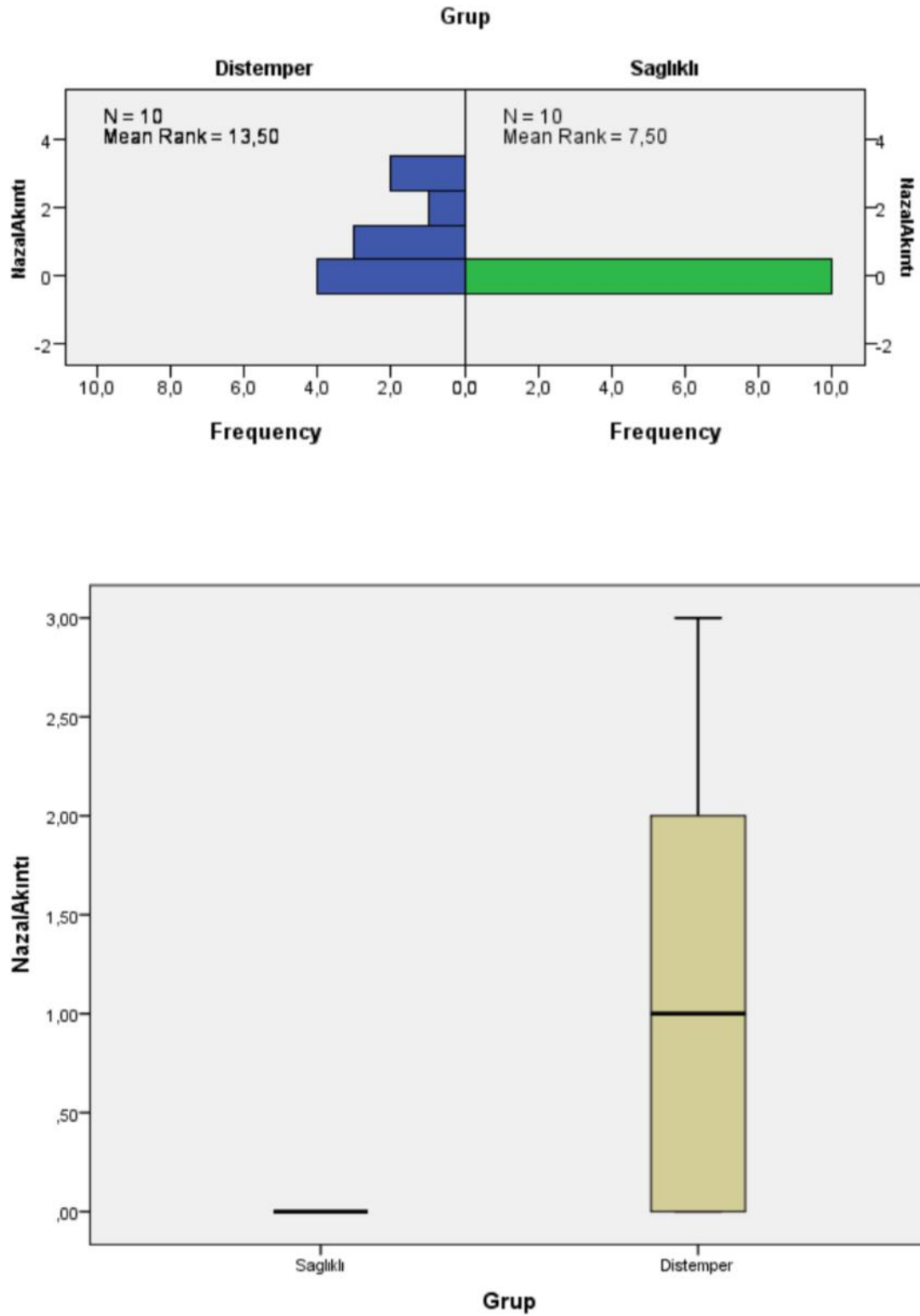
Şekil 4.1. P (atım/dk) değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



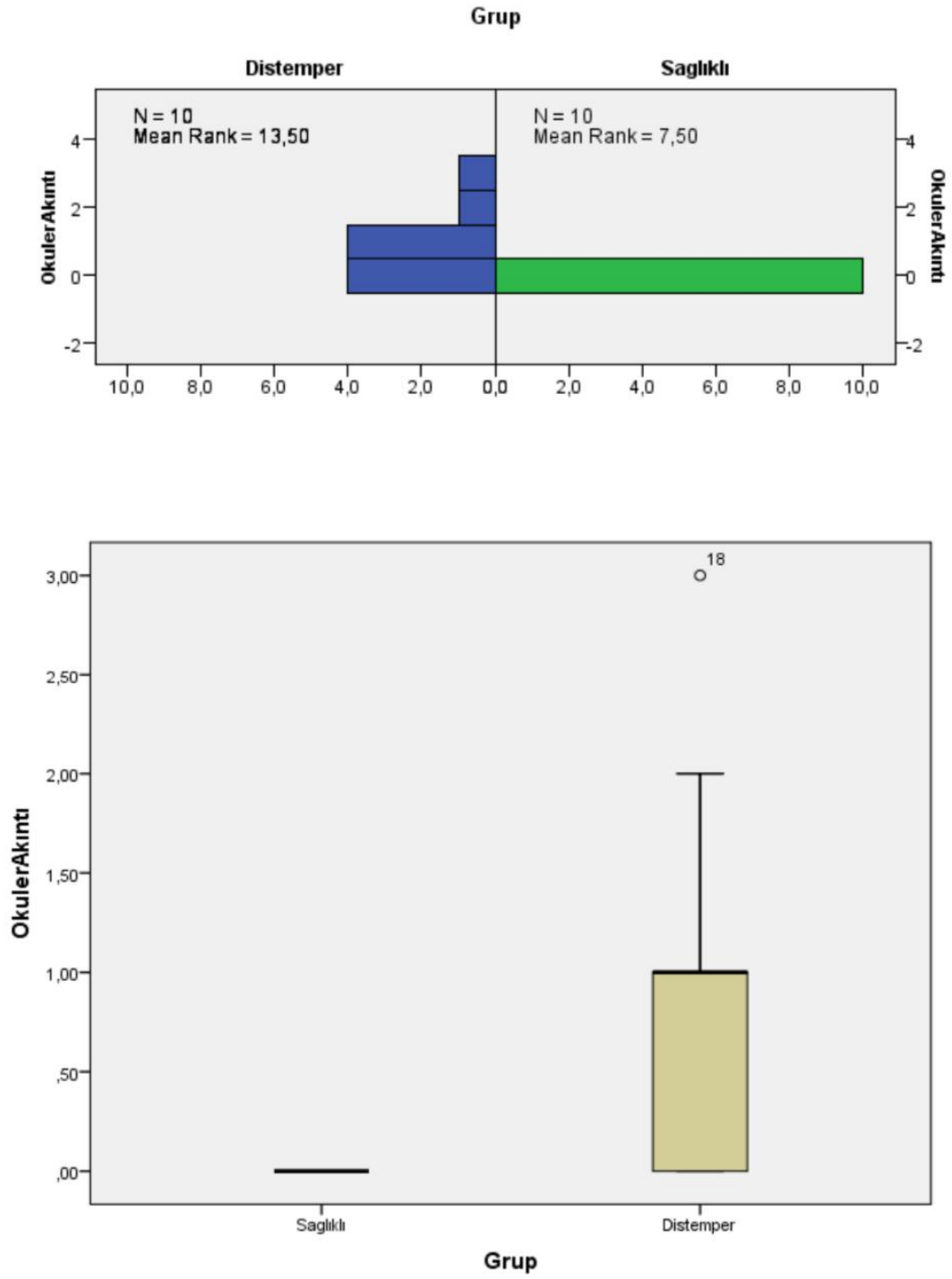
Şekil 4.2. P mV değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



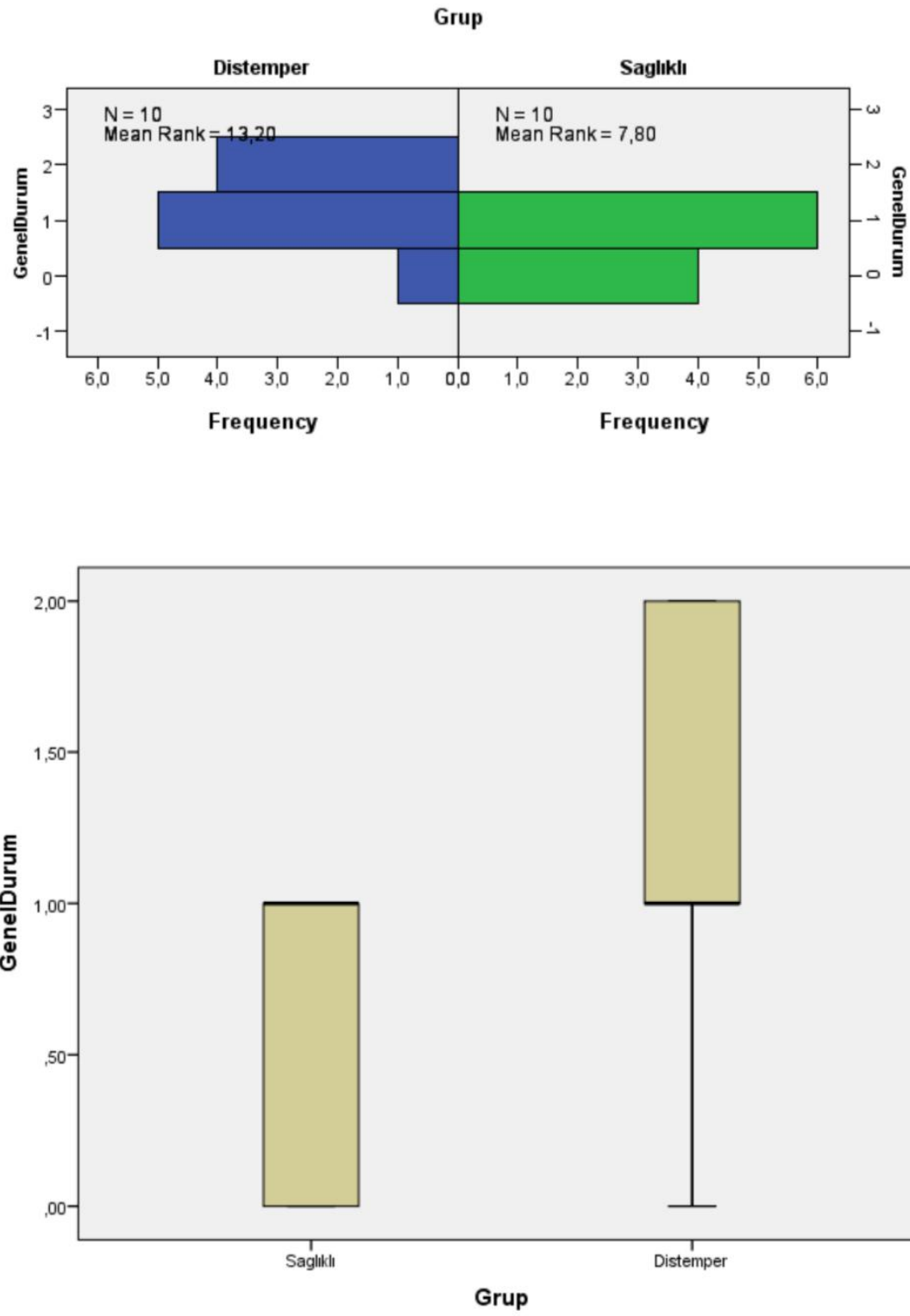
Şekil 4.3. Pd değerinin gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



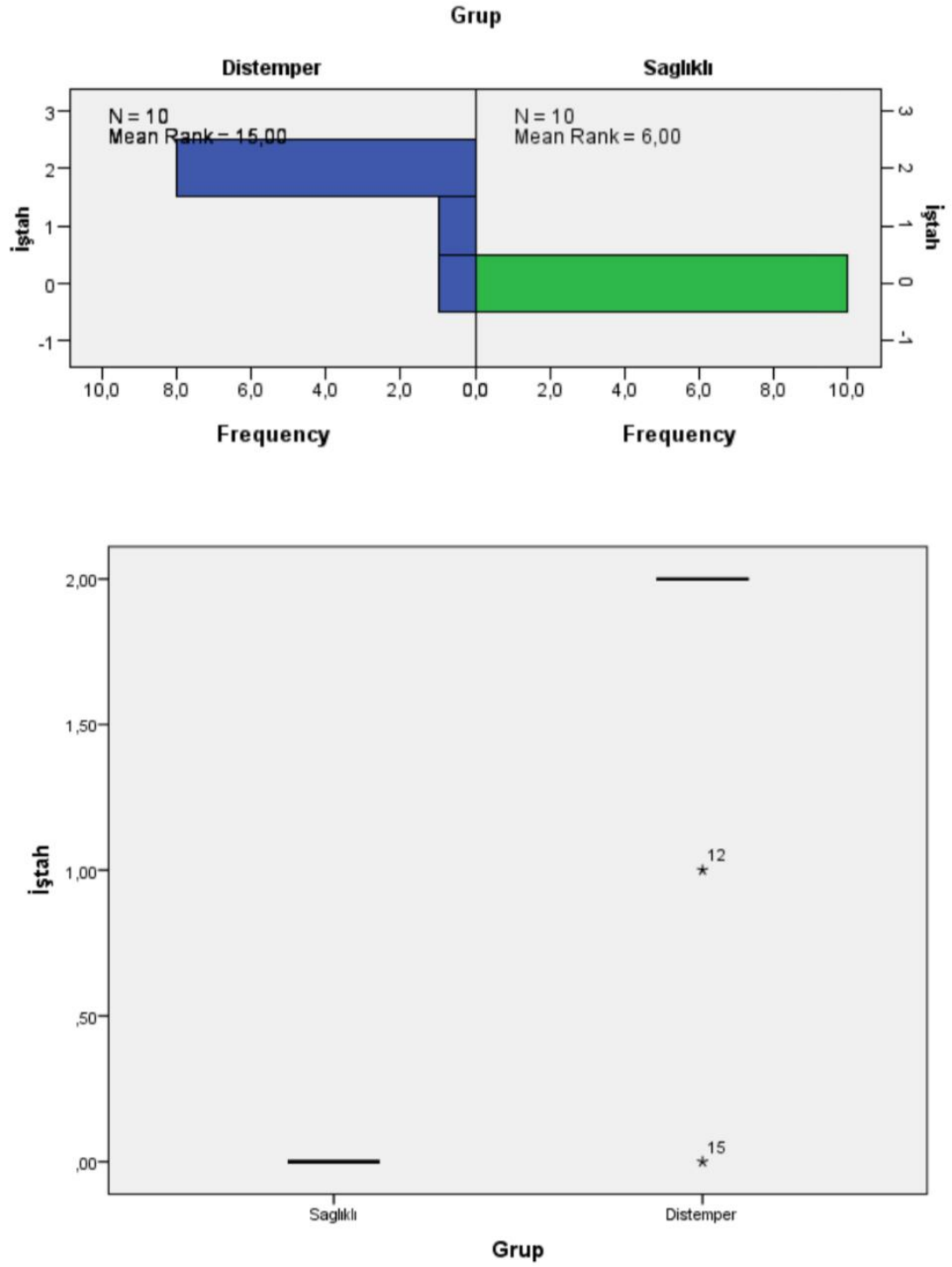
Şekil 4.4. Nazal akıntı skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



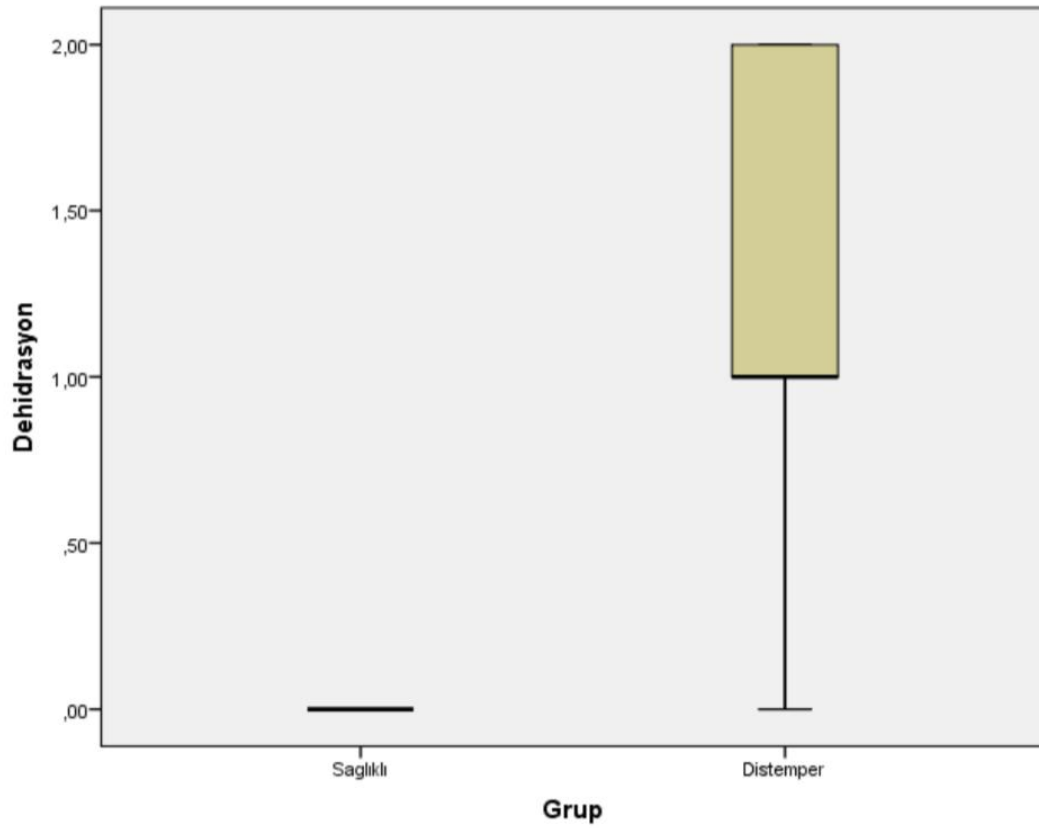
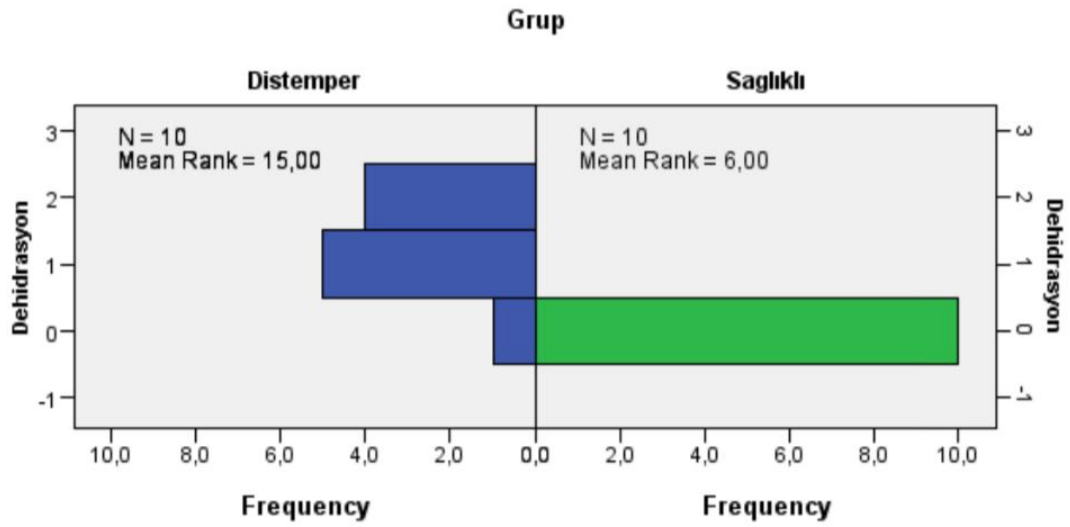
Şekil 4.5. Oküler akıntı skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



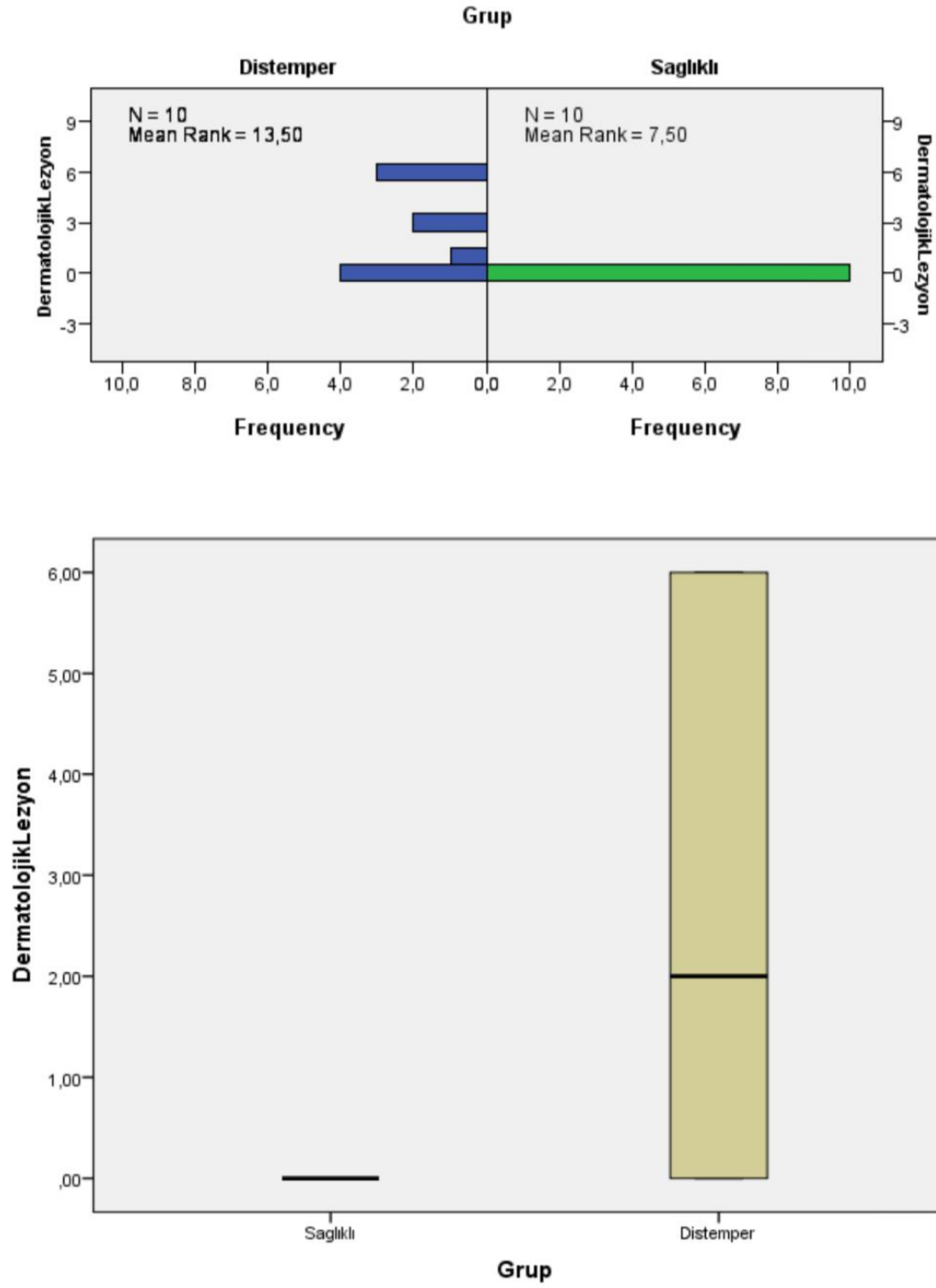
Şekil 4.6. Genel durum skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



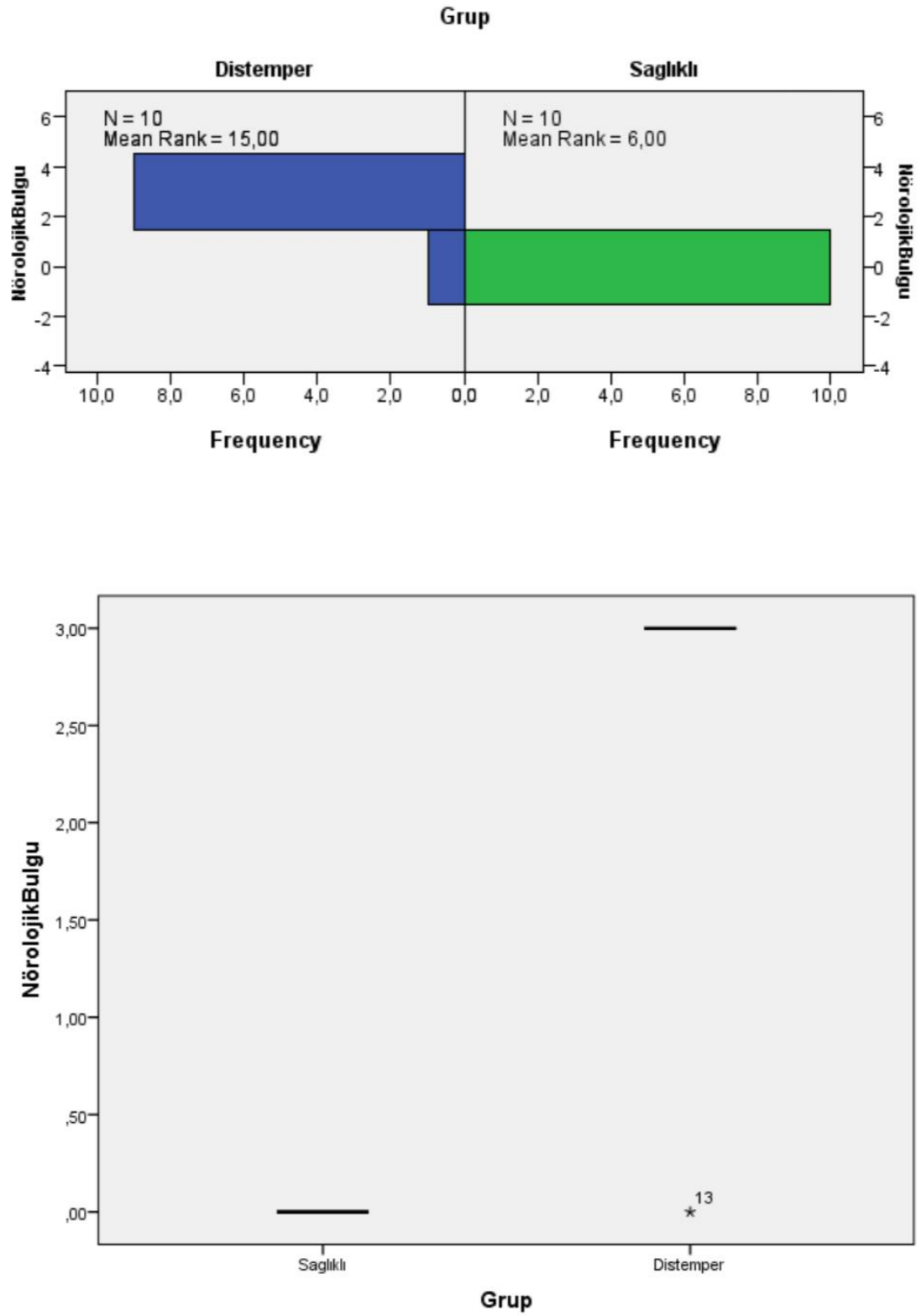
Şekil 4.7. İştah skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



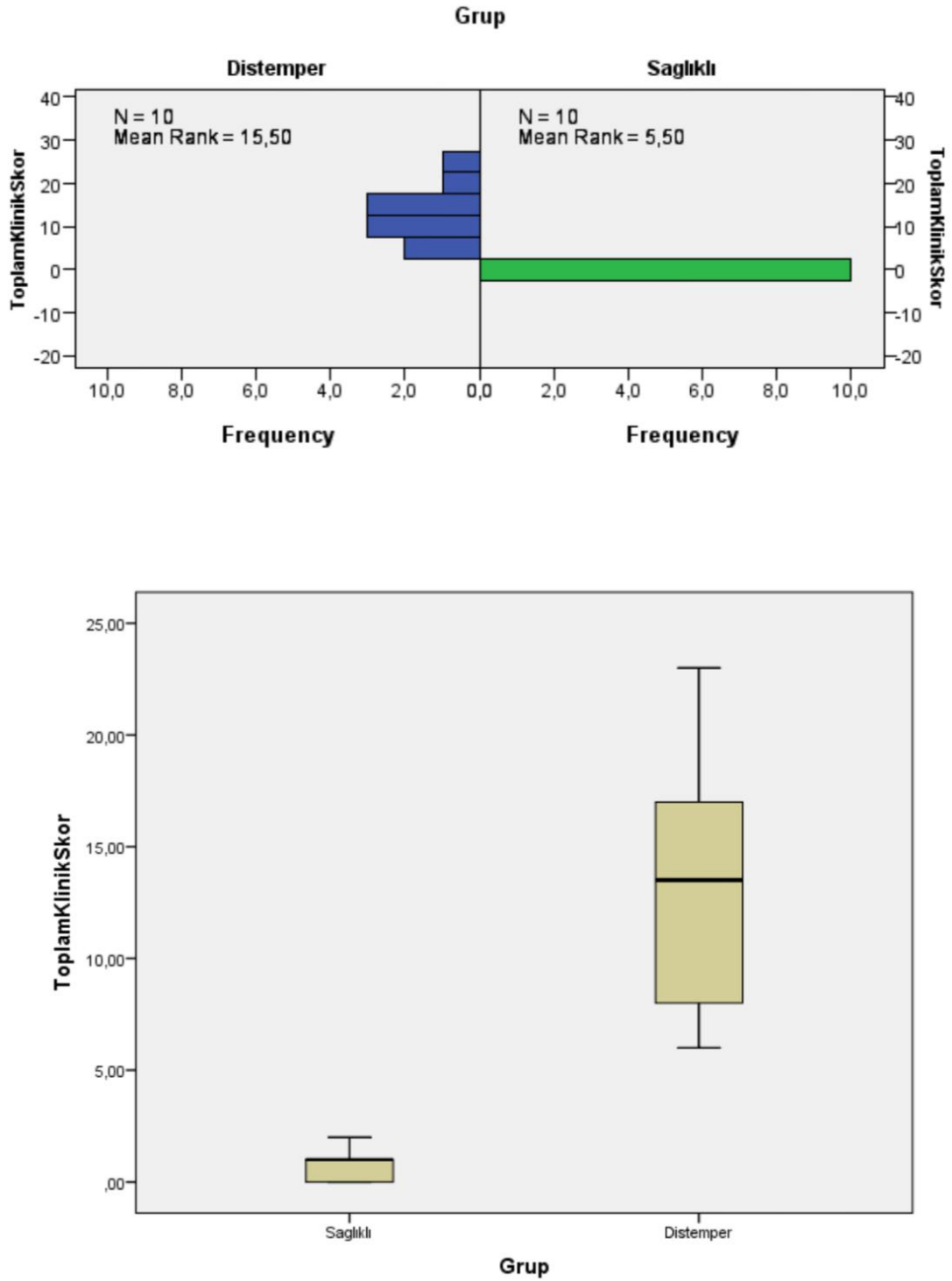
Şekil 4.8. Dehidrasyon skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



Şekil 4.9. Dermatolojik lezyon skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



Şekil 4.10. Nörolojik bulgu skorunun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği



Şekil 4.11. Toplam klinik skorun gruplar arası istatistiksel dağılım ve kutu grafiği

Klinik skortlama ile elektrokardiyografik değişimlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen pearson korelasyon analizi sonucuna göre, P (mV) ile nörolojik bulgu skoru arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($R=-0,484$) tespit edilmiştir. ST (ms) ile kusma skoru arasında güçlü pozitif korelasyon ($R=0,626$), nörolojik bulgu ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($R=0,471$)

tespit edilmiştir. QT (ms) ile oküler akıntı ve kusma skoru arasında güçlü pozitif korelasyon (sırasıyla $R=0,583$, $R=0,589$) tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Gruplara göre klinik skorlama ve EKG verilerinin arasındaki korelasyon bulguları

Parametre		OA (S)	K (S)	NB (S)
P (mV)	Korelasyon			-,484*
	Önem			,036
ST (ms)	Korelasyon		,626**	,471*
	Önem		,004	,042
QT (ms)	Korelasyon	,583**	,589**	
	Önem	,009	,008	
*** Korelasyon çok güçlü düzeydedir.				
** Korelasyon güçlü düzeydedir.				
* Korelasyon orta derecede güçlü düzeydedir.				
OA: Oküler akıntı, K: Kusma, NB: Nörolojik bulgu, S: Skor				

5. TARTIŞMA

Kanin distemper, çoğunlukla köpekleri etkileyen multisistemik bir viral hastalıktır. Enfeksiyondan yaklaşık 10 gün sonra, CDV primer replikasyon bölgesi olan lenfoid dokudan yayılmaya başlar (Vandevelde ve Zurbriggen 2005). Kanin distemper virüs vücutta epitelyal, mezenkimal, hematopoetik ve nöroendokrin hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini enfekte eder. Klinik bulgular arasında immünosupresyon, solunum ve gastrointestinal belirtiler ve demiyelinizan lökoensefalitis yer alır. Kanin distemper virüs, lenfositlerin erken yıkımına aracılık ederek immünosupresyona neden olur (Gülersoy ve ark., 2020).

Higgins ve Krakowa (1981), CDV'nin köpeklerde miyokardiyal nekroz ile ilişkisini incelemek amacıyla, beş ila yedi günlük, otuz beagle ırkı köpeği, Morbillivirüs'ün R252 suşu ile deneysel olarak enfekte etmiştir. Araştırmacılar parvovirüs gibi diğer virüslerin aksine, distemper virüsünün miyokardiyal hücrelerinde yüksek oranda enflamatuvar infiltrata neden olmadığını, bunun yerine dokuda nekroz ve mineralizasyona neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu köpeklerde viral kaynaklı miyokardit tespit edilmesine rağmen, distemper virüsü ile enfekte olan köpeğin kalbindeki virüsün işlevinin diğer viral hastalıklarla aynı olmadığı öne sürmüştür (Higgins ve ark., 1981).

Köpeklerin aksine, Morbillivirüslerin insan kalbi üzerindeki etkileri geniş çapta araştırılmıştır. Konu ile ilgili ilk Binbaşı Robert Bruce Louge'un Alman kızamığının pre-erüptif evresinde tam kalp bloğu olan bir er hakkında 1944 yılında yazdığı vaka raporuna kadar uzanmaktadır (Lougue & Hasson, 1944).

Yapılan bu çalışmada enfekte grup sağlıklı kontrol grubuna göre kalp hızında azalma, P (mV) ve Pd oranlarında anlamlı artışlar görülmüştür. Distemper ile enfekte köpeklerde çalışmalarda, R dalga boyunda uzama, T dalga genliğinde genişleme, P dalga genliğinde artış, sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi bulgularını elde edilmiştir (Güneş ve ark., 2014). Araujo (2017) yaptıkları bir çalışmada ise P (0.0272) ve QRS (<0.0001) süresinde artış olduğunu saptamışlardır.

Normal kardiyak impuls sinüs düğümü tarafından üretilir ve interatriyal demetler ve atriyal kas sistemi boyunca taşınarak elektrokardiyogramda P dalgasını oluşturur. Bu çalışmada, kardiyak impulsun kardiyak kas sistemi boyunca yayılmasında bir gecikme olduğunu düşündüren artmış bir P dalgası bulunmuştur. P dalgasının milivoltundaki artış sağ atriyumda dilatasyon olduğunu düşündürebilir

(Yılmaz & Kocatürk, 2021). Araujo (2017) 9 enfekte köpek üzerinde yaptığı ekokardiyografik çalışmada sadece bir hayvanda kardiyak dilatasyon olduğunu ve bu hayvanda hem sistolik hem de diyastolik ölçümlerde sol atriyum ve sol ventrikül çapında artış olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları ekokardiyografik muayene de başka bir bulguya rastlanmamıştır (Araujo, 2017). Tam olarak anlaşılmamış olsa da distemper virüsünün MSS'ye afinite gösterdiği ve sinir dokusunda demiyelinizasyona neden olduğu bilinmektedir (Tilley 1979; Greene & Craig, 2013). Bu sinir hücresi tropizmi, kalpte bulunduğu virüsün uyarıcı hücelere veya kardiyak impuls iletim hücelerine çekilebileceğini düşündürmektedir. Bu da bizi, impulsun atriyumlar boyunca yayılmasındaki bu uzamanın, virüsün kalbin özelleşmiş iletim sistemi üzerindeki etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu çalışmada atriyumların depolarizasyonunu ifade eden P dalgasında değişim olup atriyoventriküler düğümü ifade eden PR aralığında herhangi bir değişim görülmemektedir bu da bize atriyoventriküler düğümde herhangi bir tutulum olmadığını göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular Araujo (2017)'nin yaptığı çalışmayı desteklemektedir.

Köpeklerde, distemper virüsünün kalp üzerindeki varlığı hakkında bilinenlerin çoğu, Mendonça ve Coelho (2008) tarafından yürütülen ve sinoatriyal düğümde lenfositik ve yağlı infiltratların meydana geldiğini bildiren histopatolojik çalışmalardan gelmektedir. Bu durum, distemper virüsünün uyarıcı kalp sistemi hücelerine ve özelleşmiş kalp iletkenlerine yönelik bir tercihi olduğu yönündeki bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Virüsün nöronal hücelere tropizmi göz önünde bulundurulduğunda, virüsün kalbi denetleyen parasempatik gangliyonlar üzerinde de etkili olması mümkündür. Bu hücelerdeki bir azalma da sempatik tonda bir artışa neden olabilir. Sempatik ton artarsa PR aralığının kısalması gerekmektedir (Sibbald ve ark., 2025). Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Enfekte köpek grubunda ortalama kalp hızındaki azalma, distemper enfeksiyonu ile ilişkili olarak köpeklerin parasempatik tonusunda bir artış olduğunu göstermektedir. Bu durumda, enfekte gruptaki hayvanlarda parasempatik tonus artışı distemper virüsünden kaynaklandığı sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, parasempatik tonustaki bu artışın nedeninin virüsün sinüs düğümü üzerindeki doğrudan etkisiyle mi yoksa virüsün merkezi sinir sisteminde neden olduğu enflamatuvar lezyonlarla mı ilgili olabileceği tartışmalıdır (Thomas 1998; Mendonca & Coelho, 2006).

Felç gibi merkezi sinir lezyonları daha önce kardiyak otonomik disfonksiyon

ile ilişkilendirilmiştir (Tokgözoğlu ve ark., 1999). Köpeklerde olduğu gibi, Morbillivirüsün insan merkezi sinir sisteminde yol açtığı hasar akut olarak veya subakut sklerozan panensefilitte (SSPE) olduğu gibi yıllarca süren viral persistansın ardından kendini gösterebilir (Rota ve ark., 2016). Merkezi sinir sisteminde kızamık virüsünün kalıcılığından muzdarip olan insanlarda da kalp hızında azalma görülmüştür. Aydın'ın çalışmasında subakut sklerozan panensefilit hastalarında otonomik disfonksiyon olduğu sonucuna varılmıştır. Bu da bizi, Morbillivirüs enfeksiyonunun otonom merkezi ağda yol açtığı hasara ikincil olarak sinüs düğümü bozukluğu nedeniyle de otonomik bir işlev bozukluğunun meydana gelebileceğini düşündürmektedir (Aydın ve ark., 2005). Tokgözoğlu ve ark. (1999) bu iddiayı destekler şekilde, akut serebrovasküler hasarın kardiyovasküler ve otonom fonksiyonları doğrudan etkilediği sonucuna varmıştır.

P dalgası dispersiyonu (Pd) insan kardiyolojisi ve veteriner hekimlikte değerlendirilen bir EKG indeksidir (Villani ve ark., 1996; Dilaveris & Gialafus, 2001; Noszczyk- Nowak ve ark., 2008). İndeks, farklı EKG derivasyonlarından kaydedilen maksimum ve minimum P dalgası süresi arasındaki fark olarak tanımlanır. P dalgasının süresinin ve Pd'nin atriyum kasının elektrofizyolojik özelliklerini yansıttığı varsayılmaktadır. Elektrokardiyogramda görüntülenen kalp kasının elektriksel aktivitesi, atriyumun belirli bölgelerinin iletimi ile yakından ilişkili olduğundan; bölgesel depolarizasyon bozuklukları, farklı EKG derivasyonlarında P dalgasının süresinin çeşitlenmesine yol açabilir. Pd'deki değişiklikler atriyumlar arası ile atriyum içi iletim bozuklukları ve sinüs impulslarının eşit olmayan yayılımını yansıtabilir. Pd'deki değişime neden olan bu durumların hangisinin nasıl değişiklik yapacağı belirtilmemiştir.

Pd, insanlarda atriyal fibrilasyon (AF) durumunda bir prognoz indeksi olarak da değerlendirilmektedir (Dilaveris ve ark., 1998; Aytemir ve ark., 1998; Dilaveris ve ark., 1999). Kalp rahatsızlıkları semptomları göstermeyen ancak AF geliştirme riski yüksek olan hastaları tespit etme imkanı olacağı varsayılmaktadır (Dilaveris ve ark., 1998; Aytemir ve ark., 1998). Veteriner hekimlikte şimdiye kadar Pd, bu indeksin uygun değerlerini belirlemek için sağlıklı köpekler (Noszczyk- Nowak ve ark., 2008) ve bazı hastalıklarda (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, romatolojik hastalıklar, atriyal fibrilasyon risk değerlendirilmesi, kalp yetmezliği, kanine visceral leishmaniosis gibi) değerlendirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2004; Noszczyk-Nowak ve ark., 2011; Okutucu ve ark., 2016; Ural, 2019; Erdogan ve ark., 2020). Pd'nin, örneğin köpeklerde AF, dilate kardiyomiyopati, miksamatöz mitral kapak hastalığı gibi bazı supra-ventriküler aritmi türlerini geliştirmeye yatkın köpeklerde bir

gösterge olarak kullanılması konusunda birçok umut vardır. Supra-ventriküler iletim bozuklukları veya atriyum dilatasyonu olan köpeklerde Pd'yi değerlendirmek için kanin distemper ile enfekte köpeklerde herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Mitral kapak yetersizliğine bağlı olarak sol atriyumu büyüyen köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla Pd'de önemli bir artış olduğu fark edilmiştir. Mitral kapak yetmezliği, örneğin kollajen dejenerasyonunun rol aldığı karmaşık bir patolojik süreçtir. Asit mukopolisakkaritler kapak yapraklarının etrafında toplanarak nodüler kalınlaşma, deformasyon ve yaprakların zayıflamasıyla sonuçlanır ve bu da kapak yetmezliğine yol açar. Kapak yetmezliği, atriyum, anulus fibrosus ve ventrikülün genişlemesine yol açar. Atriyumlarda endokardiyal ve atriyal kas fibrozisi, intraparietal enfarktlar ve yetersiz kapak üzerinden regürjitasyon akışının neden olduğu arteriyel damarlarda değişiklikler görülür. Pd'nin sol atriyum genişlemesinden ziyade ventriküller arası ve içi iletim bozukluklarına ve impulsların homojen olmayan yayılımına bağlı olduğu görülmektedir. Pd ile sol atriyumların genişleme düzeyi arasında korelasyon görülmemiştir. Sağlıklı köpeklere kıyasla supra ventriküler iletim bozukluğu olan bir grup köpekte Pd'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Pd'nin süresi sadece atriyumdaki bozukluklara bağlı değildir. Anemi ve bağışıklık sisteminin aktivitesi de atriyumlarda ve impuls iletim hızında değişikliklere yol açabilir (Dilaveris ve ark., 1999; Baykan ve ark., 2003). Bizim yaptığımız bu çalışmada çalışmaya alınan kanin distemper ile enfekte köpeklerin düşük bağışıklık sisteminden dolayı Pd süresinin artışı olduğu düşünülmektedir. Enfarktüs, dilate kardiyomiopati, sol atriyoventriküler ostium açıklığında darlık veya kalbin konjenital malformasyonları da P-valfinin dağılımının artmasına neden olabilir (Ho ve ark., 2001; Baykan ve ark., 2003; Hallioglu ve ark., 2004; Senem ve ark., 2004; Joldo- Mydlowska ve Kobusiak- Prokopowicz, 2005; Özer ve ark., 2005). Pd, diyabet ve tiroid hiperfonksiyonu gibi endokrinolojik bozukluklar sırasında da artabilir (Çetinarslan ve ark., 2003; Aras ve ark., 2005; Yazıcı ve ark., 2007; Güntekin ve ark., 2009). Ancak aynı zamanda böbrek yetmezliğinin terminal fazına sahip hastalarda da artabilir (Szabo ve ark., 2002; Tezcan ve ark., 2004). Bu çalışmadaki yer alan enfekte grup daha küçük yaşlarda olup (3-12 ay) sayılan bu rahatsızlıklar daha ileri yaştaki hayvanlarda çıkabileceğinden ve muayene sırasında sayılan rahatsızlıklara ilişkin klinik bulgulara rastlanmadığı için Pd'nin artışının bu nedenlerden olabileceği düşünülmemektedir. Pd'deki değişiklikler, örneğin Valsalva manevrası yaparken (Tükek ve ark., 2000; Altunkeser ve ark., 2002) veya panik ataklarla bağlantılı olarak otonom sinir sisteminin gerginliğindeki değişikliklerle bağlantılı olarak da fark edilmiştir (Yavuzkir ve ark., 2007).

Bu çalışmamızın sonucunda QT (ms) ile oküler akıntı arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. QT (ms) ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon gerekli olan süreyi ifade eder (Güneş ve ark., 2004). Bu çalışmada QT (ms) oküler akıntı ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Kanin distemper virüs enfeksiyonu ile ilişkili bazı bronşiolit vakalarında teşhis edilen kalp tutulumunun, solunum yolu enfeksiyonunu takip eden akciğer değişikliklerinden ziyade kalp dokusunun doğrudan viral hasarına veya immünolojik mekanizmalara bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir. Sadece CDV pozitif hastalarımızda kaydedilen kalp elektrik iletim sistemindeki değişikliklere ek olarak, bu hipotez, enfekte köpeklerin çoğunun hafif veya orta derecede hastalığa sahip olması ve bu nedenle muhtemelen pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine neden olan önemli akciğer hasarından arınmış olmasıyla desteklenmektedir. Ayrıca, hasta sayısının az olması çok değişkenli analizin kullanılmasını engellemiş olsa da, sinoatriyal blok ile CDV yükü arasındaki yakın korelasyon, CDV'nin aritmiye neden olmada doğrudan bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Solunum sekresyonlarındaki yüksek viral yük ile sinoatriyal blok prevalansı arasındaki bu ilişki ilgi çekicidir. Myokardiyal hasar sonucu ventriküler iletim süresinde uzama olabileceği için QT dalgasındaki uzamanın bu sebepten olabileceği düşünülmektedir.

Aslam ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada yüksek QT aralığının nedenini, hipotermiye bir sonucu olarak değerlendirmiştir. Hipotermi aksiyon potansiyeli süresini uzatır ve anormal repolarizasyona neden olur (Aslam ve ark., 2006). Ancak bizim çalışmamızdaki enfekte gruptaki köpeklerde hipotermiye olan herhangi bir hayvan yoktur.

Kusma sonucunda hipokalemi geliştiği bildirilmektedir (Majeed ve ark., 2006). Serum K seviyesi miyokardın depolarizasyonu ve repolarizasyonunun düzenlenmesinde etkilidir. Bu nedenle hipokalemi kardiyak aksiyon potansiyelini değiştirebilir ve kardiyak iletim anormalliklerine neden olabilir (Viera ve Wouk, 2015). Hipokalemili hastalarda uzun P dalgaları, ST segment depresyonu, belirgin J dalgaları, uzamış QT aralığı, ventriküler taşikardi, erken ventriküler kasılma görülebilir (Khan ve ark., 2007; Chang ve ark., 2014; Kishimoto ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2017). Yapılan bu çalışmada kusma ile QT (ms) ve ST (ms) arasındaki güçlü korelasyon ilişkisi kusmanın bir sonucu olarak düşünülmektedir.

P (mV) ile nörolojik bulgu skoru arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($R=-0,484$) tespit edilmiştir. P (mV) hiperkalemi ve atriyal prematüre kompleks

durumlarında azalma göstermektedir (Yılmaz & Kocatürk, 2021). Hiperkalemi başlı başına bradikardinin iyi bilinen bir nedenidir. Bu, P dalgası genliğinde ilerleyici bir azalma ve P dalgası süresinin uzaması ile karakterizedir (Cook ve ark., 2014). Bu tez çalışmasındaki enfekte köpeklerin kusma ve ishalden dolayı hipokalemik oldukları ve bradikardi olmadıkları için hiperkalemi ve bradikardi ihtimali oldukça düşüktür. Atriyal prematüre kompleks durumlarında P dalgası T dalgasında gizlenir. Çalışmamızdaki traselerde P ve T dalgası normal konumunda seyretmekteydi. Enfekte grup ile sağlıklı kontrol grup arasında P (mV) artış olmasına rağmen nörolojik bulgu gösterenlerde azalma (negatif korelasyon) tespit edilmiştir. P (mV)'deki azalma virüsün nöronal hücrelere yönelik tercihi göz önünde bulundurulduğunda, virüsün kalbi denetleyen parasempatik gangliyonlar üzerinde etkili olması mümkündür. Parasempatik sinirin kalp üzerinde yavaşlatma etkisi bulunmaktadır P (mV)'nin bu yüzden azaldığı düşünülmektedir.

ST (ms) nörolojik bulgu ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($R=0,471$) tespit edilmiştir. ST segmenti trasede QRS kompleksinin bitiş noktasından T dalgasının başlangıç noktasına kadar olan kısmı ifade etmektedir. Ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyon başlangıcı arasındaki süreyi ifade etmektedir. Bunlar kalp hızından bağımsız olarak vagal ve sempatik sinir tonusu ile değişebilmektedir (Harada ve ark., 2005). Sağlıklı hayvanlarda ST segmenti izolektrik çizgi üzerinde seyretmektedir. ST segment; perikarditis, sol ventriküler epikardiyal hasar, myokardiyal infarktüs, sekonder değişimler (ventriküler hipertrofi, iletim bozuklukları ve ventriküler prematüre vurum) ve digoksin toksikasyon durumlarında yükselmektedir (Yılmaz & Kocatürk., 2021). Carpenter ve ark. (2001) perikarditisi olan bir köpekte yaptıkları bir çalışmada QRS süresinde artış olduğunu iddia etmektedir, bizim yaptığımız çalışmada QRS kompleksi normal değerler içerisinde bulunmuştur. Ventriküler hipertrofi ve ventriküler prematüre kompleks durumlarında da QRS kompleksi etkilenmektedir. Araştırmamıza alınan hastaların anamnez bilgilerinde digoksin benzeri kalp ilaçlarının kullanmadıkları için digoksin toksikasyonu da elimine edilmiştir. Mevcut gözlemler, sempatik tonusun yanı sıra parasempatik tonusun da ST aralığını düzenlediği ve ST aralığının fizyolojik olarak sinüs düğümü üzerinden değil miyokardiyal otonom sinirler tarafından kontrol edilebileceği fikrini desteklemektedir. Bu yüzden ST (ms) ile nörolojik bulgu ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan benzer çalışmalarda Araujo (2017) 9 adet distemper ile enfekte köpek, Güneş ve ark. (2014) ise 8 distemper ile enfekte köpek üzerinde araştırma yapmışlardır. Bu araştırmada ise 10 adet enfekte köpek kullanılmıştır. Araştırma

sonuçlarının daha etkin istatistiksel verileri içermesi için daha fazla sayıda köpek gerektiği düşünülmektedir. Distemper hastalığının dört farklı formu olup dört formunda kalbi farklı şekilde etkilediği düşünülmektedir. Bu da bizim diğer distemper ile enfekte köpekler üzerinde yapılan çalışmalardan farklı olduğunu açıklamaktadır. Bu yüzden distemperli olguların sistemsel tutulum gruplarına ayrılıp kalbi o şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Yaptığımız tez çalışmasında elde edilen EKG verilerin Ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Kanin distemperin otonom sinir sistemi aracılığıyla kalbin özelleşmiş hücrelerine etki ettiği ortaya konulmuştur fakat parasempatik mi veya sempatik mi sinir aracılığıyla etki ettiği bilinmemektedir, histopatolojik yönünden aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ca, Mg, P ve tiroid bozuklukları sonucunda elektrokardiyografi dalgaları etkilenebilmektedir. Tiroid bozuklukları çoğunlukla doğmasal olmaktadır. Çalışmaya dahil edilen distemper ile enfekte köpekler tiroid bozukluğu yönünden klinik bulgulara rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmadaki EKG değişimlerinin tiroidal hastalıklar kaynaklı olma ihtimali düşüktür. İleride yapılacak araştırmalarda tiroidal fonksiyonlar, Ca, Mg ve P değerlendirmelerinin de gerçekleştirilmesi önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması, distemper virüsünün kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi olduğu hipoteziyle uyumlu olarak, distemper virüsünün kalbin uyarıcı ve özelleşmiş iletim sistemini etkilediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca klinik skorlama ile elektrokardiyografik değişimlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen pearson korelasyon analizi sonucuna göre, P (mV) ile nörolojik bulgu skoru arasında orta düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir. ST (ms) ile kusma skoru arasına güçlü pozitif korelasyon, nörolojik bulgu ile orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. QT (ms) ile oküler akıntı ve kusma skoru arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışma, kardiyak impuls iletim bozukluğu ile birlikte otonomik bir disfonksiyon olabileceği düşünülmektedir. Köpek kardiyak sisteminde distemper virüs kaynaklı lezyonların kapsamını, yerini ve ayrıca kalp üzerindeki disfonksiyonları haritalamak için farklı sistem tutuluma sahip gruplar üzerinde histopatolojik incelemeler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖNERİLER

Kanin distemper ile enfekte olgularda hastalığın tanı, monitörizasyon ve prognozunun değerlendirmesinde kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Kanin distemper da kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde kullanılan EKG’de özellikle PmV, Pd, STms ve QTms değişimlerine dikkat edilmelidir. Ayrıca kusma ve solunum yolu enfeksiyonu gösteren hayvanlarda kalbin etkilenebileceği ve bu yüzden bu hastaların takibi yapılması gerekmektedir. İleride yapılacak takipli monitörizasyon çalışmaları ile birlikte farklı sistem tutulumları odaklı gruplandırılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırmalarda kardiyovasküler sistemin altın diyagnostik aracı olan ekokardiyografinin de dahil edilmesi daha etkin sonuçlar ortaya çıkarabilir.

KAYNAKLAR

- Alldinger, S., Wunschmann, A., Baumgartner, W., Voss, C., Kremmer, E. (1996). 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.* 92:273–280.
- Alves, L., Khosravi, M., Avila, M., Ader-Ebert, N., Bringolf, F., Zurbriggen, A. et al. (2015). SLAM- and nectin-4-independent noncytolytic spread of canine distemper virus in astrocytes. *J Virol.* 89:5724–5733.
- American Animal Hospital Association (AAHA) Canine Vaccination Task Force, Welborn, L. V., DeVries, J. G., Ford, R., Franklin, R. T., Hurley, K. F., McClure, K.D. et al. (2011). 2011 AAHA canine vaccination guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(5), 1-42.
- Amude, A. M., Alfieri, A. A., Arias, M. V. B., & Alfieri, A. F. (2012). Clinical syndromes of nervous distemper in dogs initially presented without conventional evidences of CDV infection. *Semina: Ciências Agrárias*, 33(6), 2347–2358. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2012v33n6p2347>
- Amude, A.M., Alfieri, A.A., Alfieri, A.F. (2007). Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Res Vet Sci.* 82:416–422.
- An, D.J., Kim, T.Y., Song, D.S., Kang, B.K., Park, B.K. (2008). An immunochromatography assay for rapid antemortem diagnosis of dogs suspected to have canine distemper. *J Virol Methods.* 147 (2):244–249.
- Andrukonis, A., Brown, K. M., Hall, N. J., & Protopopova, A. (2021). Intake vaccinations reduced signs of canine respiratory disease during an outbreak at an animal shelter. *Front Vet Sci.* 8:627580.
- Appel, M.J., Pearce-Kelling, S., Summers, B.A. (1992). Dog lymphocyte cultures facilitate the isolation and growth of virulent canine distemper virus. *J Vet Diagn Invest.* 4 (3):258–263.
- Aras, D., Maden, O., Ozdemir, O., Aras, S., Topaloglu, S., Yetkin, E., Demir, A. D., Soylu, M. O., Erdogan, M. F., Kisacik, H. L., & Korkmaz, S. (2005). Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *International Journal of Cardiology*, 99(1), 59–64.
- Areco, W. V. C., Todo, L. A. S., de Avila, N. C., Silva, M., de Figuera, R.A., et al. (2021). Histopathological features of spinal cord lesions in dogs with distemper-associated demyelinating leucoencephalomyelitis. *J Comp Pathol.* 189:110–119.
- Aslam, A. F., Aslam, A. K., Vasavada, B. C., et al. (2006). Hypothermia: Evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *American Journal of Medicine*, 119(4), 297–301.
- Athanasiou, L.V., Kantere, M.C., Kyriakis, C.S., Pardali, D., Adamama Moraitou,

- K., Polizopoulou, Z.S. (2018). Evaluation of a direct immunofluorescent assay and/or conjunctival cytology for detection of canine distemper virus antigen. *Viral Immunol.* 31 (3):272–275.
- Aydin, Ö. F., Karakurt, C., Senocak, F., Senbil, N., Sungur, M., & Gürer, Y. K. Y. (2005). Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatric Neurology*, 32(3), 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.015>
- Aytemir, K., Ozer, N., Atalar, E., Sade, E., Aksoyek, S., Ovünç, K., ... & Kes, S. (2000). P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 23, 1109–1112.
- Barben, G., Stettler, M., Jaggy, A., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. (1999). Detection of IgM antibodies against a recombinant nucleocapsid protein of canine distemper virus in dog sera using a dot-blot assay. *Zentralbl Veterinarmed A*. 46(2):115–121.
- Bathen-Noethen, A., Stein, V.M., Puff, C., Baumgaertner, W., Tipold, A. (2008). Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *J Small Anim Pract.* 49 (9):460–467.
- Baumgartner, W., Boyce, R.W., Alldinger, S., Axthelm, M.K., Weisbrode, S.E., Krakowka, S., et al. (1995). Metaphyseal bone lesions in young dogs with systemic canine distemper virus infection. *Vet Microbiol.* 44:201–209.
- Baykan, M., Celik, S., Erdol, C., Durmuş, I., Orem, C., Küçükosmanoğlu, M., & Yilmaz, R. (2003). Effects of P wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 8(1), 18–21.
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol.* 127:1–18.
- Bergmann, M., Freisi, M., Zablotzki, Y., Khan, M.A.A., Speck S., Truyen, U., et al. (2021). Prevalence of neutralizing antibodies to canine distemper virus and response to vaccination in client-owned adult healthy dogs. *Viruses*. 13 (5):945.
- Blixenkrone-Møller, M., Svansson, V., Have, P., Orvell, C., Appel, M., Pedersen, I.R., et al. (1993). Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. *Vet Microbiol.* 37:163–173.
- Bond, E. (2016). *Report on effectiveness of NDV treatments*. <http://www.kindheartsinaction.com/archives/1353>
- Botteron, C., Zurbriggen, A., Griot, C., Vandeveld, M. (1992). Canine distemper virus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes. *Acta Neuropathol.* 83:402–407.
- Burge, T., Griot, C., Vandeveld, M., Peterhans E. (1989). Antiviral antibodies

- stimulate production of reactive oxygen species in cultured canine brain cells infected with canine distemper virus. *J Virol.* 63:2790–2797.
- Carpenter, D. H., Mackin, A. J., & Gellasch, K. L. (2001). ECG of the month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(12), 1890-1892.
- Carvalho, O.V., Botelho, C.V., Ferreira, C.G., Ferreira, H.C., Santos, M.R., et al. (2013). In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: implications of structural differences for antiviral design. *Res Vet Sci.* 95 (2):717–724.
- Caviness, J.N., & Brown, P. (2004). Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol.* 3 (10):598–607.
- Cetinarslan, B., Akkoyun, M., Cantürk, Z., Tarkun, I., Kahranman, G., & Komsuoglu, B. (2003). Duration of the P wave and P wave dispersion in subclinical hyperthyroidism. *Endocrine Practice*, 9(3), 200–203.
- Chang, K. Y., Lee, S. H., Park, H. S., Ko, S. H., Ahn, Y. B., & Kim, H. W. (2014). Severe hypokalemia and thyrotoxic paralysis from painless thyroiditis complicated by life-threatening polymorphic ventricular tachycardia and rhabdomyolysis. *Internal Medicine*, 53(16), 1805–1808. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2419>
- Charalambous, M., Shivapour, S.K., Brodbelt, D.C., Volk, H.A. (2016). Antiepileptic drugs' tolerability and safety—a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Vet Res.* 12:79.
- Cho, K.H., Kim, J., Yoo, H.A., Kim, D.H., Park, S.Y., Song, C.S., et al. (2014). Use of hydrophilic extra-viral domain of canine distemper virus H protein for enzyme-linked immunosorbent assay development. *J Vet Sci.* 15 (4):503–509.
- Cook, A. K., Gordon, S. G., Winter, R. L., & Waugh, C. E. (2014). ECG of the Month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(9), 1033-1035.
- Cornwell, H.J., Thompson, H., McCandlish, I.A., Macartney, L., Nash, AS. (1988). Encephalitis in dogs associated with a batch of canine distemper (Rockborn) vaccine. *Vet Rec.* 122 (3):54–59.
- Corrain, R., Di Francesco, A., Bolognini, M., Ciucci, P., Baldelli, R., Guberti, V. (2007). Serosurvey for CPV-2, distemper virus, ehrlichiosis and leishmaniosis in free-ranging dogs in Italy. *Vet Rec.* 160:91–92.
- Craft, M.E., Volz, E., Packer, C., Meyers, LA. (2009). Distinguishing epidemic waves from disease spillover in a wildlife population. *Proc Biol Sci.* 276:1777–1785.
- Çalışkan, E. (2007). *Köpek gençlik hastalığı virus izolasyonu, H proteini kodlayan gen bölgesinin karakterizasyonu ve seroepidemiolojisi* (Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

- Dal Pozzo, F., Galligioni, V., Vaccari, F., Gallina, L., Battilani, M., Scagliarini, A. (2010). Antiviral efficacy of EICAR against canine distemper virus (CDV) in vitro. *Res Vet Sci.* 88(2):339–344.
- Day, M.J., Horzinek, M.C., Schultz, R.D., (2016). WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 57 (6):1-32.
- de Almeida, D.E., Roveratti, C., Brito, F.L., Godoy, G.S., Duque, J.C., Bechara, G.H., et al. (2009). Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol.* 12(4):211–215.
- De Araujo, J. B. C. (2017). Avaliação Cardíaca Em Cães Com Cinomose.
- Değirmençay, Ş. (2023). Evaluation of the effects of ribavirin and proanthocyanidin on the clinical outcome, hematological and biochemical parameters, and viral shedding in canine distemper. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 12(1): 125-135.
- Dilaveris, P. E., & Gialafos, J. E. (2001). P wave dispersion: A novel predictor of paroxysmal AF. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 6(2), 159–165.
- Dilaveris, P. E., Andrikopoulos, G. K., Metaxas, G., Richter, D. J., Avgeropoulou, C. K., Androulakis, A. M., Gialafos, E. J., Michaelides, A. P., Toutouzas, P. K., & Gialafos, J. E. (1999). Effects of ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous angina episodes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 22(10), 1640–1647.
- Dilaveris, P. E., Gialafos, E. J., Chrissos, D., Andrikopoulos, G. K., Richter, D. J., Lazaki, E., & Gialafos, J. E. (1999). Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *Journal of Hypertension*, 17(10), 1463–1470.
- Dilaveris, P. E., Gialafos, E. J., Sideris, S. K., Theopistou, A. M., Andrikopoulos, G. K., Kyriakidis, M., Gialafos, J. E., & Toutouzas, P. K. (1998). Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 135(4), 733–738.
- Dyer, N.W., & Schamber, G.J. (1999). Pneumocystosis associated with canine distemper virus infection in a mink. *Can Vet J.* 40:577–578.
- Ehrensperger, F., & Pospischil, A. (1989). Spontaneous mixed infections with distemper virus and *Toxoplasma* in dogs. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 96:184–186.
- Elia, G., Decaro, N., Martella, V., Cirone, F., Lucente, M.S., Lorusso, E. et al. (2006). Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J Virol Methods.* 136 (1-2):171–176.
- Engelhardt, P., Wyder, M., Zurbriggen, A., Gröne, A. (2005). Canine distemper virüs associated proliferation of canine footpad keratinocytes in vitro. *Vet Microbiol.* 107:1–12.
- Erdogan, S., Erdogan, H., Pasa, S., & Ural, K. (2020). P-wave dispersion and renal biomarkers in canine visceral leishmaniasis stage III and IV infected dogs.

- Esin, E. (2013). *Köpeklerde canine distemper virus enfeksiyonunun araştırılması* (Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Fawi, M.T., Tag el Din, M.H., el-Sanousi, S.M. (1971). Canine distemper as a predisposing factor for *Nocardia asteroides* infection in the dog. *Vet Rec.* 88:326–328.
- Ge, J., Wang, X., Tian, M., et al. (2015). Recombinant Newcastle disease viral vector expressing hemagglutinin or fusion of canine distemper virus is safe and immunogenic in minks. *Vaccine*, 33(21), 2457–2462. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.060>
- Gençay, A. (2004). Antibody prevalence to canine distemper virus (CDV) in stray dogs in Turkey. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 155(6), 432–434.
- Gray, L.K., Crawford, P.C., Levy, J.K., Dubovi, E.J. (2012). Comparison of two assays for detection of antibodies against canine parvovirus and canine distemper virus in dogs admitted to a Florida animal shelter. *J Am Vet Med Assoc.* 240 (9):1084–1087.
- Green, L., Cook, L., Martinez, M., Green, E. (2020). Distemper encephalomyelitis presenting with lower motor neuron signs in a young dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 56 (2):127–132.
- Greene, C. E. (2013). *Infectious diseases of the dog and cat* (4th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Greene CE, & Appel MJ. (2006). Canine distemper. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 9–21.
- Griot, C., Burge, T., Vandeveld, M., & Peterhans, E. (1989). Antibody-induced generation of reactive oxygen radicals by brain macrophages in canine distemper encephalitis: A mechanism for bystander demyelination. *Acta Neuropathologica*, 78, 396–403. <https://doi.org/10.1007/BF00688161>
- Grone, A., Doherr, M.G., Zurbriggen, A. (2004a). Canine distemper virus infection of canine footpad epidermis. *Vet Dermatol.* 15:159–167.
- Grone, A., Doherr, M.G., Zurbriggen, A. (2004b). Up-regulation of cytokeratin expression in canine distemper virus-infected canine footpad epidermis. *Vet Dermatol.* 15:168–174.
- Grone, A., Engelhardt, P., Zurbriggen, A. (2003). Canine distemper virus infection: proliferation of canine footpad keratinocytes. *Vet Pathol.* 40:574–578.
- Grone, A., Groeters, S., Koutinas, A., Saridomichelakis, M., Baumgärtner, W. (2003). Non-cytocidal infection of keratinocytes by canine distemper virus in the so-called hard pad disease of canine distemper. *Vet Microbiol.* 96:157–163.
- Guntekin, U., Gunes, Y., Simsek, H., Tuncer, M., & Arslan, S. (2009). P wave duration and dispersion in patients with hyperthyroidism and the short-term effects of antithyroid treatment. *Indian Pacing and Electrophysiology*

Journal, 9(5), 251–259.

- Gülersoy, E., Balıkçı, C., Günal, İ., & Şahan, A. (2022). Evaluation of the efficacy of blood gases and hemogram parameters in the diagnosis of non-neurogenic distemper and parvoviral enteritis in dogs with acute gastroenteritis. *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias*, 32, 1–8. <https://doi.org/10.52973/rcfcv-e32091>
- Gülersoy, E., Balıkçı, C., Günal, İ., Şahan, A., Yener, K., Kısmet, E., & Çıkma, M. (2023). Initial Clinical Manifestations of Dogs with Neurological Distemper. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 152-159.
- Gülersoy, E., Ok, M., Sevinç, M., Durgut, M. K., & Naseri, A. (2020). A case of a 13-year-old dog with old dog encephalitis: a rare form of canine distemper. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(2), 224-227.
- Güneş V, Uyanık F, Eren M, Kibar M, Aslan Ö, Onmaz AC. (2014). The Rapid Analyses of Cardiac Troponins in Dogs with Dilated Cardiomyopathy, Distemper or Parvoviral Infection. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 20(6): 921-927.
- Hallıoglu, O., Aytemir, K., & Celiker, A. (2004). The significance of P wave duration and P wave dispersion for risk assessment of atrial tachyarrhythmias in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 9(4), 339–344.
- Harada, T., Abe, J., Shiotani, M., Hamada, Y., & Horii, I. (2005). Effect of autonomic nervous function on QT interval in dogs. *The Journal of Toxicological Sciences*, 30(3), 229-237.
- Hardes, K., Becker, G.L., Lu, Y., Dahms, S.O., Köhler, S., Beyer, W., et al. (2015). Novel furin inhibitors with potent antiinfectious activity. *Chem Med Chem*. 10 (7):1218–1231.
- Harrus, S., Waner, T., Aizenberg, Safra, N., Mosenco, A., Radoshitzky, M., et al. (2002). Development of hypertrophic osteodystrophy and antibody response in a litter of vaccinated Weimaraner puppies. *J Small Anim Pract*. 43 (1):27–31.
- Headley, S. A., Amude, A. M., Alfieri, A. F., Bracarense, A. P. F., Alfieri, A. A., & Summers, B. A. (2009). Molecular detection of canine distemper virus and the immunohistochemical characterization of the neurologic lesions in naturally occurring old dog encephalitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(5), 588–597. <https://doi.org/10.1177/104063870902100504>
- Headley, S.A., Shirota, K., Baba, T., Ikeda, T., Sukura, A. (2009). Diagnostic exercise: Tyzzer's disease, distemper, and coccidiosis in a pup. *Vet Pathol*.46:151–154.
- Higgins, R. J., Krakowka, S., Metzler, A. E., & Koestner, A. (1981). Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. *Veterinary Pathology*, 18(4), 472–486.

- Ho, T. F., Chia, E. L., Yip, W. C., & Chan, K. Y. (2001). Analysis of P-wave and P dispersion in children with secundum atrial septal defect. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 6(4), 305–309.
- Johnson, G.C., Fenner, W.R., Krakowka, S. (1988). Production of immunoglobulin G and increased antiviral antibody in cerebrospinal fluid of dogs with delayed-onset canine distemper viral encephalitis. *J Neuroimmunol.* 17 (3):237–251.
- Jolda-Mydlowska, B., & Kobusiak-Prokopowicz, M. (2005). Estimation of the P wave and PQ interval dispersion in patients with recent myocardial infarction. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 18(107), 499–502.
- Kalbermatter, D., Shrestha, N., Ader-Ebert, N., Herren, M., Moll, P., Plemper, R.K., et al. (2019). Primary resistance mechanism of the canine distemper virus fusion protein against a smallmolecule membrane fusion inhibitor. *Virus Res.* 259:28–37.
- Kerdiles, Y.M., Cherif, B., Marie, J.C., Tremillon, N., Blanquier, B., Libeau, G., et al. (2006). Immunomodulatory properties of morbillivirus nucleoproteins. *Viral Immunol.* 19:324–334.
- Kim, D., Jeoung, S.Y., Ahn, S.J., Lee, J.H., Pak, S.I., Kwon, H.M. (2006). Comparison of tissue and fluid samples for the early detection of canine distemper virus in experimentally infected dogs. *J Vet Med Sci.* 68 (8):877–879.
- Kim, D. Y., Zinn, M. M., Odemuyiwa, S. O., Mitchell, WJ.. Jr., Johnson G.C. (2021). Myocarditis caused by naturally acquired canine distemper virus infection in 4 dogs. *J Vet Diagn Invest.* 33:167–169.
- Kimpston, C. N., Hatke, A. L., Castelli, B., Otto, N., Tiffin, H.S., Machtinger, E.T., et al. (2022). High prevalence of antibodies against canine parvovirus and canine distemper virüs among coyotes and foxes from Pennsylvania: implications for the intersection of companion animals and wildlife. *Microbiol Spectr.* Jan26:e0253221.
- Kishimoto, C., Tamaru, K., & Kuwahara, H. (2014). Tall P waves associated with severe hypokalemia and combined electrolyte depletion. *Journal of Electrocardiology*, 47(1), 93–94. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.09.002>
- Klotz, D., & Gerhauser, I. (2019). Interferon-stimulated genes—mediators of the innate immune response during canine distemper virus infection. *Int J Mol Sci.* 20 (7):1620.
- Klotz, D., Baumgartner, W., Gerhauser, I. (2017). Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases. *Vet Immunol Immunopathol.* 191:80–93.
- Krakowka, S., Higgins, R.J., Koestner, A. (1980). Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues. *Am J Vet Res.* 41:284–292.

- Kubo, T., Kagawa, Y., Taniyama, H., Hasegawa, A. (2008). Retrospective serological analysis of spontaneous CDV infection in 192 dogs. *J Vet Med Sci.* 70 (5):475–477.
- Kumagai, K., Yamaguchi, R., Uchida, K., Tateyama, S. (2004). Lymphoid apoptosis in acute canine distemper. *J Vet Med Sci.* 66:175–181.
- Kumar, V., Khosla, S., & Stancu, M. (2017). Torsade de pointes induced by hypokalemia from imipenem and piperacillin. *Case Reports in Cardiology, 2017*, Article 4565182. <https://doi.org/10.1155/2017/4565182>
- Larson, L.J., & Schultz, R.D. (2006). Effect of vaccination with recombinant canine distemper virus vaccine immediately before exposure under shelter-like conditions. *Vet Ther.* 7 (2):113–118.
- Latha, D., Geetha, M., Ramadass, P., Narayanan, R.B. (2007a). Development of recombinant nucleocapsid protein based IgM-ELISA for the early detection of distemper infection in dogs. *Vet Immunol Immunopathol.* 119 (3-4):278–286.
- Latha, D., Geetha, M., Ramadass, P., Narayanan, R.B. (2007b). Evaluation of ELISA based on the conserved and functional middle region of nucleocapsid protein to detect distemper infection in dogs. *Vet Microbiol.* 120 (3-4):251–260.
- Lemberger, K.Y., Gondim, L.F., Pessier, A.P., McAllister, M.M., Kinsel, M.J. (2005). *Neospora caninum* infection in a free-ranging raccoon (*Procyon lotor*) with concurrent canine distemper virus infection. *J Parasitol.* 91:960–961.
- Li, Z., Zhang, Y., Wang, H., Jin, J., Li, W. (2013). Sandwich-dot enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine distemper virus. *Can J Vet Res.* 77 (4):303–308.
- Lisiak, J.A., & Vandeveld, M. (1979). Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet Pathol.* 16:650–660.
- Liu, P.C., Chen, C.A., Chen, C.M., Yen, C.H., Lee, M.H., Chuang, C.K., et al. (2016). Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *J Small Anim Pract.* 57 (11):626–630.
- Maeda, H., Ozaki, K., Takagi, Y., Sawashima, K., Narama, I. (1994). Distemper skin lesions in a dog. *Zentralbl Veterinarmed A.* 41:247–250.
- Majeed, R., Shamsi, A. H., & Rajar, U. (2006). Clinical manifestation of hypokalemia. *Journal of Liaquat University of Medical and Health Sciences,* 2, 50–53.
- Martella, V., Blixenkrone-Moller, M., Elia, G., Lucente, M.S., Cirone, F., Decaro, N., et al. (2011). Lights and shades on an historical vaccine canine distemper virus, the Rockborn strain. *Vaccine.* 29 (6):1222–1227.
- Martinez-Gutierrez, M. & Ruiz-Saenz, J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Vet Res.* 12:78.
- Mee, A.P., Gordon, M.T., May, C., Bennett, D., Anderson, D.C., Sharpe, P.T.

- (1993). Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone*. 14:59–67.
- Mendonça, C. S., & Coelho, H. E. (2006). Alterações anatomohistopatológicas no coração de cães com cinomose. *Bioscience Journal*, 22(3), 169–179.
- Mitchell, W.J., Summers, B.A., Appel, M.J. (1991). Viral expression in experimental canine distemper demyelinating encephalitis. *J Comp Pathol*. 104:77–87.
- Muller, C.F., Fatzer, R.S., Beck, K., Vandeveld M., Zurbriggen A. (1995). Studies on canine distemper virus persistence in the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 89:438–445.
- Ndrepepa, G., Zrenner, B., Deisenhofer, I., Karch, M., Schneider, M., Schreieck, J., & Schmitt, C. (2000). Relationship between surface electrocardiogram characteristics and endocardial activation sequence in patients with typical atrial flutter. *Zeitschrift für Kardiologie*, 89, 527–537.
- Noszczyk-Nowak, A., Paślawska, U., Szałas, A., & Nicpoń, J. (2008). P-wave dispersion in healthy dogs: A preliminary study. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 52, 683–688.
- Noszczyk-Nowak, A., Szałas, A., Paślawska, U., & Nicpoń, J. (2011). Sağlıklı köpeklerde, kronik kapak hastalığı olan köpeklerde ve supraventriküler iletim bozukluğu olan köpeklerde P dalgası dağılımının karşılaştırılması. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 53, 1-6.
- Okutucu, S., Aytemir, K., & Oto, A. (2016). P-wave dispersion: what we know till now?. *JRSM cardiovascular disease*, 5, 2048004016639443.
- Ozer, N., Yavuz, B., Can, I., Atalar, E., Aksoyok, S., Ovünç, K., ... & Kes, S. (2005). Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18, 945–948.
- Plattet, P., Alves, L., Herren, M., Aguilar, H.C. (2016). Measles virus fusion protein: structure, function and inhibition. *Viruses*. 8 (4):112.
- Ribeiro, M.G., Salerno, T., Mattos-Guaraldi, A.L., Camello, T.C., Langoni, H., Siqueira A.K., et al. (2008). Nocardiosis: an overview and additional report of 28 cases in cattle and dogs. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 50:177–185.
- Richards, T.R., Whelan, N.C., Pinard, C.L., Alcalá, F.C., Wolfe, K.C. (2011). Optic neuritis caused by canine distemper virus in a Jack Russell terrier. *Can Vet J*. 52:398–402.
- Rivals, J.P., Plattet, P., Currat-Zweifel, C., Zurbriggen, A., Wittek, R. (2007). Adaptation of canine distemper virus to canine footpad keratinocytes modifies polymerase activity and fusogenicity through amino acid substitutions in the P/V/C and H proteins. *Virology*. 359:6–18.
- Rodeheffer, C., von Messling, V., Milot, S., Lepine, F., Manges, A.R., Ward, B.J. (2007). Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets

- are modulated by vitamin A status. *J Nutr.* 137 (8):1916–1922.
- Rota, P. L., Moss, W. J., Takeda, M., Swart, K. M., & Goodson, J. L. (2016). Measles. *Nature*, 2, 5–14.
- Sarchahi, A. A., Mohebalian, H., & Arbabi, M. (2022, December). Evaluation of Newcastle disease virus vaccine effectiveness in dogs with neurological signs of canine distemper. *Veterinary Research Forum*, 13(4), 563.
- Schubert, T., Clemmons, R., Miles, S., Draper, W. (2013). The use of botulinum toxin for the treatment of generalized myoclonus in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49 (2):122–127.
- Sears, A. (2009, November 17). *Sears' canine distemper treatment*. <https://savedistemperdogs.com/2009/11/17/hello-world/>
- Senem, K., Turhan, H., Erbay, A. R., Basar, N., Saatci Yasar, A., Sahin, O., & Yetkin, E. (2004). P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, 6, 567–956.
- Sibbald M, Dąbrowski A, Leśniak W. (2025). Standard Electrocardiography. McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.1269.3.6.1> Accessed June 09.
- Smith, H.W., & Buxton, A. (1950). Incidence of Salmonellae in faces of dogs suffering from distemper. *Nature*. 166:824.
- Soma, T., Ishii, H., Hara, M., Ohe, K., Hagimori I., Ishikawa, Y., et al. (2003). Detection of canine distemper virus antigen in canine serum and its application to diagnosis. *Vet Rec.* 153 (16):499–501.
- Spitzbarth, I., Baumgartner, W., Beineke, A. (2012). The role of pro-and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. *Vet Immunol Immunopathol.* 147:6–24.
- Stein, V.M., Czub, M., Schreiner, N., Moore, P.F., Vandeveld, M., Zurbriggen, A., et al. (2004). Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. *J Neuroimmunol.* 153:122–131.
- Strebel, P.M., & Orenstein, W.A. (2019). Measles. *N Engl J Med.* 381:349–357.
- Sun, Z., Li, A., Ye, H., Shi Y., Hu, Y., Zeng, L. (2010). Natural infection with canine distemper virus in hand-feeding Rhesus monkeys in China. *Vet Microbiol.* 141:374–378.
- Szabo, Z., Kakuk, G., Fülöp, T., Mátyus, J., Balla, J., Kárpáti, I., ... & Lorincz, I. (2002). Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 1634–1638.
- Tezcan, U. K., Amasyali, B., Can, I., Aytemir, K., Köse, S., Yavuz, I., ... & Oto, A. (2004). Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 9, 34–38.
- Thomas, W. B. (1998). Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs.

- Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(3), 167–178.
[https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80038-8](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80038-8)
- Thomas, W.B., Sorjonen, D.C., Steiss, J.E. (1993). A retrospective evaluation of 38 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1993; 29 (2):129–133.
- Tilley, L. P. (1979). *Essentials of canine and feline electrocardiography*. C.V. Mosby.
- Tipold, A. (1995). Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* 9:304–314.
- Tipold, A., Moore, P., Zurbriggen, A., Burgener, I., Barben, G., Vandeveld, M. (1999). Early T cell response in the central nervous system in canine distemper virus infection. *Acta Neuropathol.* 97:45–56.
- Tipold, A., Vandeveld, M., Jaggy, A. (1992). Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *J Small Anim Pract.* 33:466–470.
- Tipold, A., Vandeveld, M., Wittek, R., Moore, P., Summerfield, A., Zurbriggen, A. (2001). Partial protection and intrathecal invasion of CD8(+) T cells in acute canine distemper virus infection. *Vet Microbiol.* 83:189–203.
- Tokgozoglu, S. L., Batur, M. K., Topcuoglu, M. A., Saribas, O., Kes, S., & Oto, A. (1999). Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*, 30(7), 1307–1311.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.30.7.1307>
- Trottier, C., Colombo, M., Mann, K.K., Miller, W.H. Jr., Ward, B.J. (2009). Retinoids inhibit measles virus through a type I IFN-dependent bystander effect. *FASEB J.* 23 (9):3203–3212.
- Tsai, S.C., Summers, B.A., Appel, M.J. (1982). Interferon in cerebrospinal fluid. A marker for viral persistence of canine distemper encephalomyelitis. *Arch Virol.* 72:257–265.
- Twark, L., & Dodds, W.J. (2000). Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 217 (7):1021–1024.
- Ulrich, R., Puff, C., Wewetzer, K., Kalkuhl, A., Deschl, U., Baumgärtner, W. (2014). Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PLoS One.* 9:e95917.
- Ural, K. (2019). P wave dispersion and cardiac troponin i concentration in canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 3(1), 1-16.
- Vandeveld, M., & Zurbriggen, A. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: A review. *Acta Neuropathologica*, 109, 56–68.
<https://doi.org/10.1007/s00401-004-0945-3>

- Viera, A. J., & Wouk, N. (2015). Potassium disorders: Hypokalemia and hyperkalemia. *American Family Physician*, 92(6), 487–495.
- Villani, G. Q., Piepoli, M., Rosi, A., & Capucci, A. (1996). P-wave dispersion index: A marker of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 55, 169–175.
- Von Messling, V., Harder, T.C., Moennig, V., Rautenberg, P., Nolte, I., Haas, L. (1999). Rapid and sensitive detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against canine distemper virus by a new recombinant nucleocapsid protein-based enzymelinked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 37 (4):1049–1056.
- Von Messling, V., Milosevic, D., Cattaneo, R. (2004). Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:14216–14221.
- Von Messling, V., Svitek, N., Cattaneo, R. (2006). Receptor (SLAM [CD150]) recognition and the V protein sustain swift lymphocyte-based invasion of mucosal tissue and lymphatic organs by a morbillivirus. *J Virol.* 80:6084–6092.
- Wang, W., Feng, W., Li, D., Liu, S., Gao, Y., Zhao, Z. (2019). et al. Fusion and hemagglutinin proteins of canine distemper virus promote osteoclast formation through NF-kappaB dependent and independent mechanisms. *Exp Cell Res.* 378:171–181.
- Wu, Z.M., Yu, Z.J., Cui, Z.Q., Peng, L.Y., Li, H.R., Zhang, C.L., et al. (2017). In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microb Pathog.* 110:240–244.
- Wunschmann, A., Alldinger, S., Kremmer, E., Baumgärtner, W. (1999). 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.* 67:101–116.
- Wyde, P.R., Moore-Poveda, D.K., De Clercq, E., Neyts, J., Matsuda, A., Minakawa, N., et al. (2000). Use of cotton rats to evaluate the efficacy of antivirals in treatment of measles virus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 44 (5):1146–1152.
- Yanagi, Y., Takeda, M., Ohno, S. (2006). Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol.* 87:2767–2779.
- Yazici, M., Ozdemir, K., Altunkeser, B. B., Kayrak, M., Duzenli, M. A., Vatankulu, M. A., et al. (2007). The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. *Circulation Journal*, 71, 880–883.
- Yilmaz, R., Demirbag, R., Durmus, I., Kasap, H., Baykan, M., Kucukosmanoglu, M., et al. (2004). Association of stage of left ventricular diastolic dysfunction with P wave dispersion and occurrence of atrial fibrillation after first acute anterior myocardial infarction. *Annals of noninvasive electrocardiology*, 9(4),

330-338.