

Canine Adenovirus Enfeksiyonları

Fahriye Saraç

Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, 34890, İstanbul

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 09.04.2016

Özet: *Adenoviridae* ailesinde yer alan Canine adenoviruslar, Canine Adenovirus Tip 1 (CAV 1) ve Canine Adenovirus Tip 2 (CAV 2) olmak üzere iki tip olup, sırasıyla, infectious canine hepatitis (ICH) ve infectious canine laryngotracheitis'e neden olmaktadır. Canine adenovirusların neden olduğu bu iki hastalık, dünya çapında görülen çok önemli adenovirus enfeksiyonlarından. Yeni doğan ve genç köpekler her iki tipe karşı duyarlı olup, yetişkin köpekler genellikle iyi prognoza sahiptir. Bu derlemenin amacı, özellikle yavru köpeklerde etkili olan her iki adenoviral enfeksiyon hakkında bilgi vermektir.

Anahtar sözcükler: Canine Adenovirus Tip 1, Canine Adenovirus Tip 2, Köpek

Canine Adenovirus Infections

Summary: Canine adenoviruses are typical members of the family Adenoviridae and two types of adenoviruses, Canine Adenovirus Type 1 (CAV 1) and Canine Adenovirus Type 2 (CAV 2) are causative agents of infectious canine hepatitis and infectious canine laryngotracheitis, respectively. The two diseases caused by canine adenoviruses (CAV) are the most important adenovirus infections of animals worldwide. Both of the infections generally have a good prognosis, being totally silent in adults, although neonates and juveniles are more sensitive. The aim of this review is to give information about adenoviral infections which is especially effect to puppies.

Key words: Canine Adenovirus Type 1, Canine Adenovirus Type 2, Dog

Giriş

Enfeksiyöz canine hepatitis (ICH), Canine Adenovirus Tip 1 (CAV 1)'in neden olduğu Canidae and Ursidae ailelerinin sistematik bir enfeksiyonudur [7]. Rubarth tarafından 1947 yılında köpeklerin spesifik viral bir enfeksiyonu olarak tespit edilen ICH, asemptomatik fatal hastalık ile karakterizedir [16]. ICH'a neden olan CAV 1, aynı zamanda, kurt, ayı, tilki, kocarca ve çakalların önemli bir patojenidir ve epizootilere neden olmaktadır [2,14,17]. İlk olarak kurt ansefalit nedeni olarak fark virus [14], köpeklerde akut hepatitise neden olmakla birlikte, respiratör veya oküler hastalığa, ensefolopati, kronik hepatit ve intestinal nefrite de neden olabilmektedir [2,14].

CAV 2, ilk olarak 1961 yılında laryngotracheitis klinik semptomları gösteren bir köpekte Ditchfield ve arkadaşları tarafından belirlenmiş ve infectious canine laryngotracheitis (ICLT) olarak adlandırılmıştır [8]. Virus, solunum yoluna lokalize olur ve tonsilitis, faranjitis, trahitis, bronşitis ve bronkopnömoniye neden olmaktadır [2,11,14].

Hastalık Etkeni

Adenoviridae ailesi, CAV 1 ve CAV 2' nin yer aldığı ve memelileri enfekte eden Mastadenovirus genusu, kuşları enfekte eden Aviadenovirus, geniş bir konakçı spektrumuna sahip olan Atadenovirus ve Turkey adenovirus 3 ile frog adenovirus 1'i içeren Sialadenovirus olmak üzere 4 genusu içermektedir. Her ne kadar adenoviruslar aynı morfolojiye sahip- lerse de, çeşitli genuslar içerisindeki viruslar arası genomik organizasyonlar farklılık gösterebilmektedir [2].

Mastadenovirus genusu içerisinde cinsler antijenik ve genom karakterlerine göre belirlenmekte olup, her bir virus, CAV 1 ve CAV 2'de olduğu gibi konakçı tipine ve seri numarasına göre isimlendirilmiştir. Restriksiyon endonükleazlarla haritalama (Restriction Endonuclease Mapping) ve genomik DNA'nın sekanslanması, viral suşların kesin olarak kategorize edilmesi için kullanışlı olduğu doğrulanmıştır ve genelde bu sonuçlar serolojik çapraz reaksiyonlara dayanan kategorizasyon sonuçları ile uyum göstermektedir [14]. Ailelerin genel yapıları,

virüslerin moleküler karakterlerine göre yeniden yapılandırıldıktan sonra, virüslere ait immunolojik ilişkilerin temeli daha açık hale gelmiştir. Serotipler, nötralizasyon testi ile suşlar arasında çapraz reaksiyon titre oranları göstermesi ile tanımlanır [2].

Adenovirus virionları, zarfsız, tam olarak hexagonal iskeletle birlikte ikozahedral simetriye sahip ve 70-90 nm çapındadır. Virionlar, ikozahedronların 20 eşkenar üçgen yüzeyinin kenar ve yüzlerine tutunan 240 hexon ve vertekse tutunan 12 penton olmak üzere 252 kapsomerden oluşmuştur. Viral genom, 26-45 kbp büyüklüğünde olan çift iplikçikli tek lineer DNA molekülüdür ve viral genom, yaklaşık 40 protein sentezler [2,11].

Birçok adenovirus, kırmızı kan hücreleri ile aglütine olur. Hemagglütinasyon, penton fiber uçları, hücre reseptörlere bağlandığında ve hücreler arası köprü formu oluştuğunda meydana gelir [2,14].

Adenoviruslar çevrede göreceli olarak stabildirler ancak ortak dezenfektanlar ile kolaylıkla inaktive edilirler [2,14]. Birçok adenovirus akut solunum ve gastroenterik hastalığa neden olmaktadır [2]. Bunun yanında bazıları, equine adenovirus 1'de olduğu gibi immünsüpresyonla birlikte reaktif olabilen persiste enfeksiyona neden olmaktadır. İnsan, sığır ve tavukların bazı adenovirusları, yeni doğan hamsterlere inokule edildiğinde tümöre neden olur ve deneysel onkogeneze çalışmalarında kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu virüsler doğal konakçıda tümöre neden olmazlar [14].

Adenoviruslar çekirdek içinde replike olurlar ve replikasyonları, konakçı immun yanıtının kapsamlı modülasyonu (değişimi) aracılığı ile kolaylaştırılır. Virüsler konakçı hücre reseptörlerine penton fiber topuzları aracılığı ile bağlanır ve takip eden internalizasyona (endositoz) hücresel integrinler ve penton bazları arasındaki etkileşim aracılık eder. Sonrasında, dış kapsit ayrılır ve ilişkili histonları ile birlikte viral genomu içeren kor, messenger RNA(mRNA) transkripsiyonu, viral DNA replikasyonu ve virionun toplanmasının meydana geldiği yer olan çekirdeğe girer [2,14].

Çekirdek içinde genom, her iki DNA iplikçliğini içeren kompleks bir programa göre hücresel RNA polimeraz II aracılığı ile transkribe olur. Burada, beş erken (E) transkripsiyonel ünite (E1A, E1B, E2, E3 ve E4), iki ara ünite (IX ve IVa2) ve geç mRNA'la-

rın 5 ailesinden (L1-L5) bir geç (L) ünite transkribe olur [2,14].

Viral genomun E1A bölgesi, erken adenovirus transkripsiyonunun 3 ana sonucu için esansiyel olan proteinleri kodlar. Bunlar, [1] virus replikasyonu için optimal koşul sağlayan hücre-siklus dizisinin (DNA sentezi) indüksiyonu, [2] enfekte hücrenin konakçı antiviral savunmadan korunması (tümör nekrozis faktör (TNF) aktivitesi ve apoptozis gibi) ve [3] viral DNA replikasyonu için gerekli viral proteinlerin sentezidir [2,14].

E1A ve E1B gen ürünleri hücre transformasyonundan da sorumludur ki böylece bazı adenovirusların onkojenitesinden (deneysel) sorumludur. Her iki protein hücresel tümör baskılayıcı gen olan p53'ü inaktive eder ve böylece hücre siklus dizisini yani DNA sentezini deregüle eder [2,14].

DNA replikasyonundan sonra geç mRNA'lar transkribe olur, bunlar yapısal proteinlere transle olurlar. Bütün adenovirusların geç kodlanan bölgeleri ortak bir protomerden transkribe olur ki bu geç major protomerdir. Birincil transkript 29 kb büyüklüğündedir, geç birincil transkriptin alternatif splicingi ile en az 18 farklı mRNA üretilir. Konakçı makromoleküler sentezinin kapanışı, replikasyon siklusunun ikinci yarısında meydana gelir. Virionlar, kristalin dizinleri formunda olduğu yer olan çekirdek içinde toplanır. Birçok adenovirus, nükleusun anormal görünüşünü veren konakçı hücre şiddetli marjinalasyonu ve yoğunlaşmasına neden olur. Bu, adenovirus enfekte hücrelerde karakteristik inkülyasyon cisimciklerinin temelini oluşturur. Virionlar hücrelerin lizisi ile serbest kalır [2,14].

E3 bölgesi hücre kültüründe adenovirusların replikasyonu için esansiyel değildir ve in vitro olarak virus replikasyonunun bozulmasına sebep vermeden yer değiştirilebilir veya çıkarılabilir. Bu şekilde, adenovirus vektörlerinin yapılandırılmasında yabancı bir DNA için eklenme yerlerinden biridir. E3 proteinlerinin, konakçı immun savunması ile etkileşim halinde olduğu, böylece adenovirus enfeksiyonlarında konakçı yanıtın değiştiği bilinmektedir [2,14]. Bu özelliklerinden dolayı adenoviruslar, yabancı bir DNA'nın dağıtımında vektör olarak oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Rekombinant adenovirus vektörleri içinde yabancı genlerin ekspresyonuna örnek olarak; pseudorabies virus gD

protein, Epstein-Barr virus glikoproteini, vesicular stomatitis virus yapısal glikoproteini, rotavirus VP4, kuduz virus glikoproteini, bovine parainfluenza virus 3 glikoproteini, feline immunodeficiency virus zarf glikoproteini, porcine respiratory ve reproductive syndrome virus glikoproteini, human hepatitis B virus yüzey antijeni, polyomavirus T antijeni ve kızamık virus füzyon proteini verilebilir [14].

CAV 1 ve CAV 2 arasında genetik antijenik ilişki ve çapraz koruma olmasına rağmen, restriksiyon endonükleazlarla yapılan analizlerde iki virusun genetik olarak farklı olduğu gösterilmiştir [3, 13, 17]. Bununla birlikte, iki virus arasındaki nükleotit benzerliğinin %75 olduğu bildirilmiştir [3].

Bulaşma ve Yayılma

Adenovirusların çoğunun konakçı aralığı sınırlıdır [2,14]. Ancak enfeksiyöz canine hapatitise neden olan CAV 1 kurt, ayı, tilki, kokarca ve çakallarda epizootilere neden olmaktadır [2,14,17]. CAV 2 geniş bir memeli konakçı aralığına sahiptir. Vahşi hayvanlar evcil köpekler için enfeksiyon kaynağı olabilirler [3].

Her iki virus da enfekte ve iyileşmiş köpek dışkı ve idrarı ile saçılır [6,13,17] ve bu şekilde enfekte köpeklerin kontamine akıntılarının oranasal yol ile alınımı hastalığın başlıca bulaşma yoludur [3,14,17].

CAV 1 ile böbreğin enfeksiyonu, idrar ve salya ile hastalığın yayılmasının başlıca yolu olan viruria ile ilişkilidir [2]. İyileşmiş köpekler, idrarları ile virusu 6 aya kadar saçabilirler [2,11,17]. Ayrıca, aşılanmış hayvanlar da virusu çevreye saçabilmekte ve bu faktörler çevrede virus yükü oluşmasına neden olmaktadır [11].

CAV enfeksiyonları, %30-%82 arasında değişen seropozitiflik oranları ile tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Okuyan tarafından 1975 yılında Türkiye’de köpeklerde ilk defa ICH bildirilmiştir [11, 17]. Türkiye’de CAV enfeksiyonlarının serolojik olarak tespit edilmesine yönelik yapılan çalışmalarda, Kars ve çevresinde, daha önceden CAV aşısı yapılmadığı bilinen, herhangi bir klinik belirti göstermeyen, 94 adet bir yaşın üzerinde Kars çoban köpeğinde CAV seropozitifliğinin %65,95 (62/94) [17]; Eskişehir ve Konya’da Kangal (n=11), Akbaş (n=17) ve Greyhound (n=15) cinsi ve daha

önceden CAV’e karşı aşılanmadığı bilinen köpeklerde seropozitifliğin sırasıyla %88,2, %93,3 ve %100, Afyon Belediye barınağında barınan 51 köpekte ise %82,3 olduğu bildirilmiştir [11].

Klinik Bulgular

Birçok ülkede CAV 1 enfeksiyonu aşılama ile çok iyi kontrol edilmektedir [2, 14] ve aşılanan birçok enfeksiyon asemptomatik veya ayırt edilemeyen solunum yolu enfeksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda, özellikle immun olarak uyarılmamış olan konakçıda, enfeksiyon, solunum siteminden başlayarak sistemik enfeksiyona doğru ilerler [2,13,14]. Sık karşılaşılmamakla beraber Ensefalit; letarji, ataksi, körlük ve kusma ile seyrederek kısa sürede ölüme neden olabilmektedir [4,5]. Kanama eğiliminden dolayı, ağızda hematomlar görülebilir [4]. Sistemik enfeksiyon, çoğunlukla 6 ay yaştan daha küçük köpeklerde görülen ve üst üste gelen üç sendroma bölünebilir. Bunlar; [1] hastalık anlaşılmadan veya hastalığın görülmesinden sadece 3-4 saat sonra yavru köpeğin ölü bulunduğu perakut hastalık; [2] ateş, depresyon, iştah kaybı, kusma, kanlı ishal, dış etinde peteşiyel kanama, solgun mukoz membranlar ve ikterus ile ortaya çıkan ölümün şekillenebildiği akut hastalık ve [3] canlı modifiye aşılama ile olabilen tamamlanmamış veya kısmi immunité sonucunda olabilen orta dereceli hastalıktır [2,14].

Akut hastalık için inkübasyon periyodu, 4-9 gündür [2,14]. Klinik belirtileri; ateş, iştahsızlık, yaygın hemoraji, abdominal ağrı, kusma, ishal ve daha az sıklıkta dispne, apati, anoreksi, artan susuzluk, şişerek ortaya çıkan karaciğerin arka kısmına yapılan palpasyon ile kendini gösteren abdominal ağrıdır [2,6,14,15]. Ek olarak, nazal ve okuler akıntı da göze çarpan bulgular arasındadır [7,15]. Korneal opozite (mavi göz) ve intersitisyel nefrit, immun komplekslerin sirkülasyonu ile birikimi sonucu meydana gelebilir [4,15]. Klinik belirtilerin kaybolmasından sonra 7-10 günler arasında teşhis açısından yararlı olan ve genellikle spontan olarak ortadan kaybolan karakteristik bileteral korneal opozite, etkilen hayvanların %25’inde şekillenebilir (Şekil 1) [2,11,14]. Taşikardi, lökopeni, uzamış pıhtılaşma zamanı ve yaygın intravaskular koagülasyon vardır. Bazı olgularda, süt dişlerinin etrafında kanama ve spontan hematomlar gibi hemorajiler

görüldür [2,14]. İyileştikten sonra köpekler iyi beslenseler dahi kilo almaları yavaştır [14].



Şekil 1. Bilateral korneal opozite

Son yıllarda gözlenen CAV enfeksiyonlarının, CDV (Canine Distemper Virus) ve CCoV (Canine Corona Virus) gibi diğer patojenlerle birlikte seyrettiği bildirilmiştir. Böyle olgularda, hastalığın yönü, artan mortalite oranları ile ciddi olabilmektedir [7]. Decaro ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışma ile de CDV, CPV 2 (Canine Parvovirus Type 2) veya CCoV ile mix seyreden CAV 1 enfeksiyonlarının daha şiddetli seyrettiği ortaya konmuştur.

Tilkilerde ise Canine Adenovirus 1 başlıca, merkezi sinir sistemi hastalığına neden olur. Enfekte hayvanlar hastalık süreleri boyunca aralıklı görülen konvülsiyon sergileyebilir. Son olarak bir veya daha fazla kol ve bacakta paraliz oluşabilir [2,14].

CAV 2 enfeksiyonu, CAV 1 veya 2 ile bağışık olmayan köpeklerde yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, pet satışı yapılan yerlerde yavru köpekler ve laboratuvar hayvanlarının solunum yollarında CAV 2 taşıyıcısı oldukları bulunmuştur [3]. CAV 2 solunum yolu enfeksiyonudur ve genellikle fark edilmeyen veya orta dereceli hastalığa neden olur [4]. CAV 2 enfekte hayvanlarda solunum hastalığı, çoğunlukla bronşit ve bronşiolitis ile karakterizdir [2]. Bununla birlikte, aniden ortaya çıkan değişen ekspirasyon ile birlikte görülen nöbet şeklinde öksürük ve nasovasküler akıntı ile karakterizedir [6]. CAV 2 aynı zamanda, enteritis vakalarında ve nörolojik semptomlar gösteren köpek beyininde belirlenmiştir [3]. Enfeksiyonu atlatan yavru köpeklerde bronchitis obliterans kalıcı olabilir [11].

Doğal salgınlar üzerine yapılan birçok çalışma ile Kennel Cough sendromunun, çeşitli bakteri ve virusları (canine parainfluenza virus, canine adenovirus, *Bordetella bronchiseptica*, mycoplasmas, *Streptococcus equi subsp. Zooepidemicus* gibi) içeren kompleks bir etiyojisi olduğu gösterilmiştir [3,9]. CAV 2 enfeksiyonu genellikle, rehabilitasyon merkezleri, hayvan hastaneleri ve barınak gibi köpeklerin gruplar halinde bulunduğu yerlerde sıklıkla görülen Kennel Cough sendromunun (acute respiratory disease of canines, infectious canine laryngotracheitis, canine infectious respiratory disease (CIRD) potansiyel nedenlerinden biridir [2,3,4,9].

Patogenez ve Patoloji

Her iki virus, genetik ve antijenik benzerlik göstermelerine karşın, farklı doku tropizmlerine sahiptirler ve patojeniteleri farklılık gösterir [3,7,12]. CAV 1'in başlıca hedefi endotel, hepatosit ve renal parankim hücreleri iken, CAV 2'nin başlıca hedefi solunum yolu epitelyum hücreleri ve sınırlı oranda intestinal epitelyum hücreleridir [3]. CAV 1, veziküler endotel hücreleri ile hepatositlerde replike olur ve yaşlılara oranla gençlerde daha ciddi klinik tablo ile seyreden akut nekrohemorajik hepatitise neden olur [7,15]. CAV 2 ise solunum epitelinde replike olmakla birlikte [15], bunun enterik bir patojen olabileceği de belirtilmiştir [12].

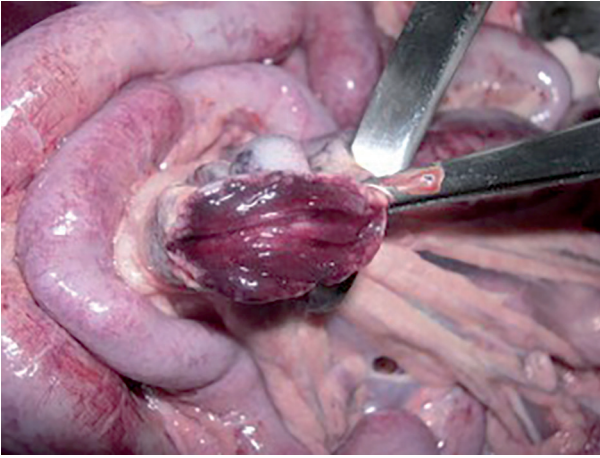
CAV 1 nazofarangingial, oral ve konjunktival yollarla giriş yapar. İlk enfeksiyon tonsiller kriptlerde ve Peyer plaklarında başlar, bölgesel lenf düğümlerine yayılır ve torasik kanal (left lymphatic duct) ile kana geçer. Viremi, virusun başlıca karaciğer, böbrek, dalak ve akciğer olmak üzere organlarda hemoraji ve nekroza neden olan, paransim ve endotelial hücrelerinin enfeksiyonu ile sonuçlanır [2,14].

CAV 1, CAV 2'den daha az öneme sahip olmasına rağmen, akut solunum hastalığının da (acute respiratory disease) nedenlerinden biridir. Hastalığa ismini veren sendrom olan canine infectious hepatitis, perakut ölüm ile sonuçlanan, hepatositlerin yaygın bir şekilde yıkımını içerir [2].

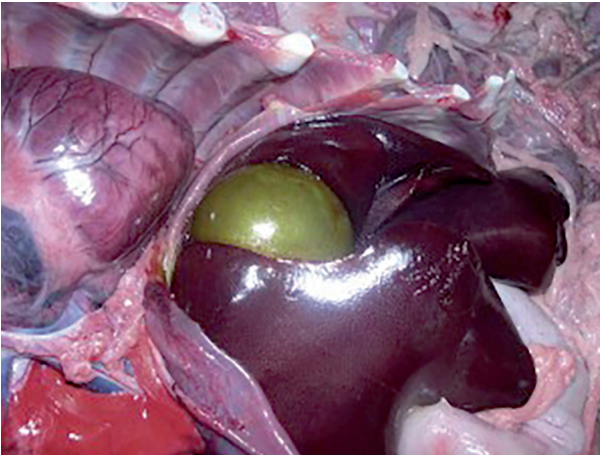
Doğal enfeksiyonu takip eden iyileşme döneminde ve CAV 1 attenüe aşısı ile aşılandıktan 8-12 gün sonra korneal ödem ortaya çıkabilir. Özellikle aşılanmadan sonra klinik olarak önemli derecede ve korkulan bir olgu olan ödem genellikle birkaç gün içinde ortadan kaybolur. Ödem, kornea içindeki

normal sıvı değişiminin engellenmesine neden olan siliar cisimciklerin, küçük kan damarları içinde depolanması ile şekillenen virus antikör komplekslerinden (tip III immun kompleks hipersensivite) dolaydır [2].

Patolojik bulgular enfeksiyonun klinik seyirine bağlıdır. Hızlı klinik bir seyir, seröz yüzeylerde multifokal ekimotik hemoraji ve diffuz peteşilerle birlikte, süperfisiyel lenf düğümlerinde hemoraji ve ödem ile sonuçlanır (Şekil 2). Abdominal viseranın serozal yüzeyinde fibrin birikimi ve dalak parankiminin lekelenmesi ile birlikte karaciğer ve dalak büyür. Safra kesesi duvarı karakteristik olarak kalınlaşmış ve ödematözdür (Şekil 3) [2].

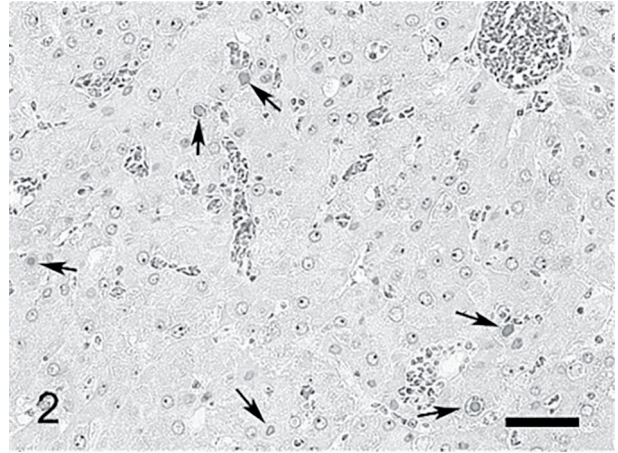


Şekil 2. Lenf düğümünde hemoraji ve büyüme ile kendini gösteren ödem



Şekil 3. Safra kesesi duvarında kalınlaşma ve ödem

Akut enfekte yavru köpeklerde histolojik hepatik bulgular, multifokal hepatik nekroz ve bazen yaygın intravasküler koagülasyon sonucu olan centrilobular hepatik nekrozu içerir. İntranükleer inklüzyon cisimcikleri Kupffer hücreleri ve hepatositler içinde olabilir. Viral inklüzyonlar, etkilenen hayvanların böbreklerindeki endotel hücrelerinde de meydana gelebilir. Tipik olarak, yaygın intravasküler koagülasyon gelişen köpeklerde intravasküler tromboz ile ilişkili yaygın hemoraji ve nekroz vardır (Şekil 4) [2].



Şekil 4. Hepatositlerde intranükleer inklüzyon cisimcikleri

CAV 2, nonsiliar bronşiyolar epitelyum hücrelerinde, nazal mukoza yüzey hücrelerinde, farenks, tonsiller kript, trake ve periferik glandların bronşçuk mukoz hücreleri ve tip II alveolar epitelyum hücrelerinde replike olur. Bu dokulara ek olarak, virus retrofaringeal ve bronşiyal lenf nodülleri kadar mide ve bağırsaktan da izole edilebilir. Enfeksiyondan 3-6 gün sonra replikasyon pik seviyeye ulaşır ve antikör yanıtına bağlı olarak virus miktarı gittikçe düşer. Solunum sistemi belirtileri bronşiyal epitelyum hücrelerinin zarar görmesine bağlıdır ve tip II alveolar epitelyum hücrelerinin enfeksiyonu interstisyel pnömoni ile ilişkilidir [3].

Teşhis

CAV 1 ve CAV 2'nin teşhis ve identifikasyonu genellikle, zahmetli ve oldukça zaman alan virus izolasyonuna dayanır [15]. CAV enfeksiyonlarının belirlenmesinde günümüz metotları; hemotoloji-

kal bulgular, virus izolasyonu ile immunofloresan teknikler ve indirekt hemaglutinasyon testlerini içeren çeşitli serolojik testlere de dayanmaktadır [2,6]. Ayrıca, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), elektron mikroskop, serum nötralizasyon (SN) ve komplement fizyasyon test gibi birçok metot vardır [13,17].

Burun ve boğaz swabları virusun izolasyonu için uygundur ve izolasyon primer köpek böbrek hücresi [3] ile canine orjinli (Madin Darby Canine Kidney Cell gibi) birçok hücre hattında gerçekleştirilir [2]. ICH salgınlarından toplanan örneklerde, virus izolasyonunda kullanılan MDCK hücrelerinde, gözle görülür bir şekilde, enfekte hücrelerin demetler halinde yuvarlaklaşması ve monoleyar yapıdan ayrılma ile karakterize cpe'ler 1. ve 2. pasajlarda ortaya çıkmaktadır [7]. Sitopatoloji birçok olguda 24-48 saat içinde gerçekleşir ve karakteristik intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülmesine ek olarak virus, immunfloresan ve/veya immunohistolojik olarak tanımlanabilir. Bunlara ek olarak, CAV 1 enfeksiyonlarında virus, renal tubüllerdeki epitelium hücrelerinde persiste olarak kalır ve bu şekilde, klinik belirtilerin ortadan kaybolmasından sonra aylarca idrardan izole edilebilir [2].

Viral DNA direkt olarak polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilmektedir [2]. PCR analizi, virus izolasyonu ve immunolojik analizler gibi konvansiyonel metotlardan daha duyarlı, hızlı ve spesifik bir metottur [6]. Enfeksiyon, özellikle sindirim yolunda şekillendiğinde, CAV 1 ve CAV 2'nin hemaglutinasyon ve nötralizasyon testleri ile ayrımı zor olabilmektedir [13, 15]. Bu nedenle PCR tekniği, iki virusun ayrımının hızlı bir şekilde yapılmasında oldukça uygun bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır [13]. PCR gibi nükleik asidi tespit eden sistemlerin gelişi ile birlikte, yalnızca CAV enfeksiyonlarının tespiti değil ayrımı da mümkün olmuştur [3,6,12]. PCR tekniğinin virus izolasyonuna göre daha duyarlı olduğu da gösterilmiştir [12].

CAV 1 ve CAV 2 enfekte köpeklerin postmortem muayenesi sonrası toplanan doku örneklerinde virus, PCR ile başarıyla tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte, idrar ve dışkıda bulunan, inhibitör olan maddeler, virusun belirlenmesinde PCR testinin sensitivitesini sınırlayabilmektedir. Bu tür inhibitör maddelerin elemine edilmesi için immunoman-

yetik seperasyon, jel filtrasyon ve ısı tedavisi gibi çeşitli örnek hazırlama metotları kullanılmıştır [6].

Dışkı örneklerinden CAV 1 ve CAV 2'nin tespit ve ayrımının yapılmasında, dışkıda bulunan bazı inhibitör maddeler adenovirusların tespitini engellemektedir. Ancak kloroform tedavisi ile bu maddelerin aktivitesinin engellendiği bildirilmiştir [6]. Yine aynı örneklerde yer alan diğer mikroorganizma genomları da CAV'ların tespit edilmesinde bir engel teşkil etmekte olup, PBS içinde süspanse halde bulunan dışkıların filtrelenmesi, DNA ekstraksiyonu öncesinde, PCR testi için uygun bir numune hazırlanmasında, diğer mikroorganizmaların elemine edilmesi için kullanışlı bir yöntemdir [13].

Enfekte, subklinik enfekte veya iyileşmiş köpeklerin idrar ve dışkıları, CAV 1 ve CAV 2 için önemli enfeksiyon kaynağıdır ve CAV enfeksiyonlarının idrar ve dışkıda tespit edilmesi ile sağlıklı köpeklerle enfeksiyonun yayılımı engellenebilir. PCR kullanılarak, köpek adenoviral enfeksiyonlarının belirlenmesinde, belirleme limiti idrarda 16 TCID50 virus, dışkıda ise 1.6 TCID50 virus olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, idrar ve dışkıda, PCR ile canine adenovirus enfeksiyonlarının taranmasının, epidemiyolojik survey çalışmalarının yürütülmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir [6].

Bağışıklık ve Mücadele

Enfeksiyonu geçiren annelerden maternal antikorları alan yavruların, 9-12 aylıktan önce aşılama, anneden gelen bu antikorlar nedeniyle yavruların aşılama sonrası aktif bağışıklık geliştirmesini engellemektedir [2, 3]. Nötralizan antikorların gelişimi direkt olarak immun savunma ile ilişkilidir ve yüksek nötralizan antikor seviyesine sahip köpekler, klinik hastalığa karşı korunmaktadır. Oluşan nötralizan antikor seviyesi hastalığa karşı korunma ile ilişkilidir [3]. Birçok üretici tarafından 6 ayda bir yapılan aşılama önerilmektedir [2]. ICH enfeksiyonu geçiren köpeklerde ömür boyu bağışıklık oluşmaktadır [4].

CAV enfeksiyonları dünyaca yaygın olarak görülmele birlikte, aşılamanın pratik olarak yapıldığı yerlerde nadir olarak görülmektedir [4]. İnaktif ve attenüe aşılar uzun yıllar geniş çaplı olarak kullanılmıştır. CAV 1 ve CAV 2 arasındaki antijenik yakınlık nedeniyle, CAV 1 hem ve CAV 2 aşılarının birbirlerine karşı çapraz koruma özellikleri vardır [3].

Bunun yanı sıra, korneal ödeme neden olmaması avantajına sahip olan [2] CAV 2 attenüe ve ölü aşıların, CAV 1 enfeksiyonuna karşı köpekleri klinik olarak koruyabildiği [3, 12] ve köpek popülasyonlarında virus sirkülasyonunun canlı modifiye CAV 2 aşıları ile etkili bir şekilde azaltıldığı ispatlanmıştır [13].

CAV 1 ve CAV 2 arasındaki esansiyel farklılık, CAV 1'in sistemik hastalığa neden olması, CAV 2'nin ise yalnızca solunum hastalığı ile sınırlı olarak kalmasıdır. Bu farklılığın moleküler temeli belirsiz kalmıştır, fakat bu özellik köpeklerin aşılması için kullanılmaktadır. Spesifik olarak CAV 1 canlı attenüe aşıları, aşı virusunun sistemik olarak replike olabilme yeteneğinden dolayı bazen mavi göz ile sonuçlanırken, CAV 2 aşıları sistemik olarak replike olamamaktadır. Bununla birlikte, CAV 2 aşıları CAV 1 tarafından başlatılan hastalığa karşı tam anlamıyla homolog ve çapraz koruma sağlamaktadır [2].

CAV 1 aşılarının yan etkileri bulunduğundan dolayı, ICH önlenmesinde alternatif olarak CAV 2 aşıları geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Yaygın bir şekilde aşılamanın, köpek popülasyonunda ICH olgularını giderek azalttığı da bildirilmiştir [7]. Yapılan çalışmalarla, CAV'lara karşı aşılanan köpeklerde canine adenovirusun hiçbir tipinin tespit edilmediği, bu şekilde, hastalığa karşı yapılan aşılamanın hastalığın kontrol ve eliminasyonu için gerekli olduğunu kanaatine varıldığı bildirilmiştir [13].

Veteriner pratikte, yıllarca aşılamanın yapıldığı bölgelerde enfeksiyöz canine hepatitisin hemen hemen ortadan kaybolmasının temelinde, aşılanan köpekler vasıtasıyla aşı virusunun çevreye saçılması ile attenüe virusun çevreye bir nevi ekilmesi ve diğer köpeklerin sekonder olarak bağışıklanmasıyla sürü bağışıklığının yüksek seviyede yapılandırılmasının olduğu belirtilmiştir [2]. Ayrıca, uzun yıllar aşılama programlarının uygulandığı bölgelerde, sekonder aşılama olmadan dolayı ICH klinik vakaları görülmemektedir [11].

Uzun yıllardır yetişkin köpeklerin enfeksiyöz hastalıklardan korunmasında, 6 aylık rapel aşılama dayanan protokoller takip edilmiştir. Geçtiğimiz yıllarda, uygulanan bu protokol, aşıların potansiyel yan etkilerinin var olması ve uygulanan gele-

neksel aşılama programlarını destekleyen bilimsel kanıtların yetersizliğinin göz önüne alınması ile bir soru haline gelmiştir. Ayrıca birçok araştırmacı ve immunolojist, aşılama ile uyarılan bağışıklığın bir yıldan uzun sürdüğünü immunolojik ve serolojik olarak göstermişlerdir [10]. Yapılan bir çalışma ile ticari multivalan [Canine Distemper Virus, Canine Adenovirus Tip 2, Canine Parvovirus Tip 2b, ve Canine Parainfluenza Virus) modifiye canlı aşı ile subkutan aşılanan 7-8 haftalık köpek yavrularının, aşılama sonrası 55-57 aylarda yapılan challenge çalışması ile en az 4 yıllık bir bağışıklık süresinin koruyucu düzeyde olduğu bildirilmiştir [1]. Başka bir çalışma ile Canine Adenovirus Tip 2, Canine Parvovirus (CPV) ve Canine Distemper Virus (CDV) içeren modifiye canlı aşı ile ikinci aşılama sonrası 3 yıl sonra, aşılama sonrası virulent virus ile karşı karşıya kalmasına bağlı olarak aşı koruyuculuğunun belirlenmesine (challenge of immunity) yönelik olarak, 7-11 hafta yaşta aşılama sonrası 3 yıl boyunca izole bir yerde tutulan 33 seronegatif köpeğin, virulent Canine Adenovirus Tip-2, Canine Parvovirus (CPV) ve Canine Distemper Virus (CDV)'a maruz bırakıldığı ve aşılama sonrası tüm hayvanlarda her üç virusa karşı %100 koruma sağlandığı bildirilmiştir [10].

Sonuç

Canine adenovirus enfeksiyonları özellikle köpek yavrularında ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, CAV 2'nin Kennel Cough sendromunun önemli etkenlerinden biri olması ve CAV 1'in CaCoV, CDV, CPV-2 gibi diğer etkenlerle birlikte seyretmesi, bu enfeksiyona yakalanan hayvanlarda mortalite oranlarını yükseltmesi nedeniyle bu hastalıklara karşı uygulanacak aşıların kombine geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye'de canine adenoviral enfeksiyonların yayılımına ilişkin yapılan çalışmalar olsa dahi, ülke genelinde hastalıkların yaygınlığı hakkında tam bir bilgi yoktur. Ayrıca, adenoviral enfeksiyonlara karşı programlı bir aşılama yürütülmemekte ve özel kliniklerde hayvan sahiplerinin isteğine bağlı yapılan tüm aşılar yurt dışından ithal edilmektedir. Türkiye'de sirküle olan adenoviruslar genetik olarak tanımlanmamıştır. Tüm diğer viral etkenlerde olduğu gibi sahada sirküle olan virusun genetik olarak tanımlanması ve varsa farklılıkların hem moleküler hem de serolojik

olarak gerek çapraz nötralizasyon gerekse challenge çalışmaları ile belirlenmesi vasıtasıyla, CAV enfeksiyonları ile mücadele daha etkili programlar ortaya konacaktır.

Kaynaklar

1. Abdelmagid OY, Larson L, Payne L, Tubbs A, Wasmoen T, and Schultz R, (2004). *Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, Infectious Canine Hepatitis Virus, and Distemper Virus experimental challenges*. Veterinary Therap. 5(3),173-86.
2. Barthold SW, Lairmore MD, Bowen RA, Parrish CR, Hedrick RP, Saif LJ, Knowles DP, Swayne DE, (2011). *Adenoviridae*. MacLachlan NJ, Dubovi EJ, eds. Fenner's Veterinary Virology. London Academic Press, s.203-212.
3. Buonavoglia C, Martella V, (2007). *Canine respiratory viruses*. Review article. Vet res, 38, 355-373.
4. Carter GR, Wise DJ, Flores EF, (2005). *Adenoviridae*. In: A concise review of veterinary virology. International Veterinary Information Service, Ithaca NY Erişim adresi: <http://www.libyanvet.com/Books/13%20Adenoviridae.pdf>. Erişim tarihi: 20.02.2016
5. Caudell D, Confer AW, Fulton RW, Berry A, Saliki JT, Fent G. M, Ritchey JW, (2005). *Diagnosis of infectious canine hepatitis virus (CAV 1) infection in puppies with encephalopathy*. Journal of Veterinary Diagnostic, 17, 58-61.
6. Chaturvedi U, Tiwari AK, Ratta B, Ravindra PV, Rajawat YS, Palia SK, Rai A, (2008). *Detection of canine adenoviral infections in urine and faeces by the polymerase chain reaction*. Journal of Virological Methods, 149, 260-263.
7. Decaro N, Campolo M, Elia G, Buonavoglia D, Colaianni ML, Lorusso A, Mari V, Buonavoglia C, (2007). *Infectious canine hepatitis: An "old" disease reemerging in Italy*. Research in Veterinary Science, 83,269-273.
8. Ditchfield J, MacPherson LW, Zbitnew A, (1962). *Association of a canine adenovirus (Toronto A26/61) with an outbreak of laryngotracheitis (kennel cough)*. Canadian Veterinary Journal, 3,238-24.
9. Erles K, Dubovi EJ, Brooks HV, Brownli J, (2004). *Longitudinal study of viruses associated with canine infectious respiratory disease*. Journal Of Clinical Microbiology, 42(10), 4524-4529.
10. Gore TC, Lakshmanan N, Duncan KL, Coyne MJ, Lum MA, and Sterner FJ, 2005. *Three-year duration of immunity in dogs following vaccination against Canine Adenovirus Type-1, Canine Parvovirus, and Canine Distemper Virus*. Veterinary Therapeutics, 6(1), 5-14.
11. Gür S, Acar A, (2009). *A retrospective investigation of Canine Adenovirus (CAV) infection in adult dogs in Turkey*. S Afr Vet Ver, 80(2), 83-86.
12. Hu RL, Huang G, Qiu W, Zhong ZH, Xia X Z, Yin Z, (2001). *Detection and differentiation of CAV 1 and CAV 2 by polymerase chain reaction*. Veterinary Research Communications, 25, 77-84.
13. Mohammadı A, Masoudian M, and Nematı Y, (2011). *Evaluation of PCR techniques for detection and differentiation of Canine Adenoviruses in faecal samples in Shiraz, Iran*. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 14(4), 247-251.
14. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ, (1999). *Adenoviridae*. Third Edition. Veterinary Virology. Academic Press. s. 327-334.
15. Parthiban M, Kumanan K, Sunder K, Senthil Kumar S. and Kathiresan D, (2009). *Molecular detection of Canine Adenovirus using Polymerase Chain Reaction and sequencing*. Tamilnadu J Veterinary & Animal Sciences, 5(4), 140-142.
16. Rubarth S, (1947). *An acute virus disease with liver lesions in dogs (hepatitis contagiosa canis): a pathologico-anatomical and etiological investigation*. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica, 69, 9-207.
17. Yıldırım Y, Kırmızıgül AH, Gökçe E, (2009). *Seroprevalence of Canine Adenovirus (CAV) infection in Kars dogs in Turkey*. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 20 (1), 37-39.