

## ANKARA KÖPEKLERİNDE GÖRÜLEN «GENÇLİK HASTALIĞI» VE EPİDEMİOLOGİE'Sİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR.

Erdoğan ERTÜRK

### Ö N S Ö Z

Son yıllar zarfında medeniyetin ilerlemesi ile paralel olarak, insanların evcil hayvanlarımıza karşı duyduğu şefkat ve gösterdiği ihtimam da çok artmıştır. İnsanlık, bilhassa KÖPEK ve KEDİ gibi sevimli hayvanlarla daha yakından alâkadar olmakta, bunun tabii bir neticesi olarak da, Veteriner Hekimlikte küçük hayvan pratiği gün geçtikçe daha çok artan bir önem kazanmaktadır. Nitekim kliniklerimizdeki istatistiklere göre, kedi ve köpek hastalıklarının tedavilerine ait günlük rakamlar, mühim bir yeküne ulaşmaktadır. Bu sayede bu hayvan türünde, henüz bilinmeyen yeni yeni birçok hastalıklar ortaya konmakta ve sebepleri üzerinde durulmaktadır.

Konumuzu teşkil eden «KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞI» memleketimizde çok büyük telefata sebep olmaktadır. Arşivimizdeki raporların tetkikinden de anlaşıldığı üzere, eskiden tek tük olaylar halinde tezahür etmesine karşılık, son zamanlarda çok şiddetli salgınlar husule getirmektedir. Enstitüde bugüne kadar yapılan köpek otopsilerinin % 25 inde bu hastalığın görülmüş olması bu neticeyi aşıkarak ortaya koymaktadır.

İhtisas tezi olarak hazırladığımız bu çalışmada, geçen 27 yıllık sürede hastalığın epidemiyolojisini tetkik ettik. Bu müddet zarfında Gençlik hastalığının değişik şekillerinden hangisinin daha çok görüldüğünü, merkezi sinir sisteminde şekillenen bozuklukların mahiyetini ve bu lezyonların karakterlerinde bir değişimin vaki olup olmadığını araştırmak istedik. Bu değişik sorulara cevap bulabilmek için de tetkiklerimizi iki kısma ayırarak, hastalığın tarihi gelişimi ile patolojisini ayrı ayrı inceledik.

Sözümü bitirirken, bana bu mevzuu tez olarak verip, ileride yapacağım çalışmalarına nurlu bir ışık tutan kıymetli hocam enstitü direktörü Prof. Dr. Mahir PAMUKÇU'ya, gerek tezin hazırlanması esnasında ve gerekse ihtisas müddetim devamınca sıcak alâkalarını gördüğüm sayın Doç. Dr. Hüseyin Kerim Urman'a, arkadaşım asistan Hamdi Girgin'e ve teknik bakımdan yardımını gördüğüm lâboran Sefer Taş'a bu vesileyle, samimi ve kalbi teşekkürlerimi kaydetmeyi en ulvi bir vafize addederim.

## LİTERATÜR BİLGİLERİ

KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞI, Distemper, Staupe, Febris catarrhalis et nervosa canum, Maladie de jeunesse, Maladie de jeun age, Maladie de Carré, Distemper syndrom, Distemper complex, Laidlaw and Dunkin disease, Paradistemper... gibi çeşitli adlar almıştır.

Hastalık, TARPEİA CANIS (Carré 1905 — Holmes 1948) adı verilen filtran bir virus tarafından husule getirilir. Peracut, acut, subacut ve nadiren de chronik seyredir. Zaman zaman çok öldürücü salgınlar yapar. Genç yaştaki köpeklerde tipik bir fièvre diagramına ve demyelinli sationlu encephalomyelitis nonpurulenta acuta'ya sebep olur. Gençlik hastalığının sinirsel, oculaer, cutan, pectoral, intestinal bozukluklara sebep olan başlıca beş değişik formu vardır. Gözde, Saccus lacrimalis'in ödemi ve catarrhalden purulente kadar değişen bir conjunctivitis, akciğerlerde, desquamativ broncho - pneumonie, sindirim kanalında, bazen catarrhal bazen haemorrhagic, bazen de curupal bir gastro - enteritis tablosu görülür. Subacut veya chronik olaylarda karın derisi üzerinde papul ve pustuller ile karakteristik dermatitis ve ayak tabanlarında hyperkeratose sonu sertlik husule getirir. Hayvan bu bozukluklardan yalnız birine veya bir kaçına aynı anda tutulabilir. Bu bakımdan gençlik hastalığı çok kompleks bir hastalık tablosu arzeder.

Martin (19) ve Goret (11), Carré virusunu tavşanlara ve ferretlere nakletmiş ve bu hayvanlarda husule gelen bozuklukları incelemişlerdir. Goret (10) ayrıca, tavşana adapté edilmiş olan virusu ferretlerde, Velu (27) de tavuk embryosunda üretmeğe muvaffak olmuşlardır. Crook (5) ve Smith (23), e göre mink ve ferretler de bu hastalığa köpekler kadar yakalanmakta, coyote ve racoonlara ise ancak experimental olarak verilebilmektedir.

## AETİOLOJİE

Smith (23) e göre, çok eski zamanlardan beri tanınan bu hastalığın etkeninin filtran bir virus olduğu, ilkönce Carré tarafından 1905 yılında Fransa'da ortaya konmuştur. Ferry ve Mac Gowan tarafından

da, ilerlemiş hastalık lezyonlarından bazı bacterie'ler ve Brucella bronchiseptica izole edilebilmiştir. Bu etkenler sekunder olarak işe karışırlar.

Gençlik hastalığı üzerinde bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların birçoğu hastalığın aetiologie'si ile ilgilidir. **Martin** (19), bu virusun insanlarda da patojen olduğunu ileri sürmekte ve Polyomyelit virusuna yaklaştırmaktadır. **Adams** (1) ise, Kabakulak virusu ile Carré virusu arasında çok yakın alâka bulunduğunu ileri sürmektedir. **Poppensiek** (21), İngiltere'de Mc-İntyre ile Hollanda'da Verlinge'nin Hard-pad-disease'i gençlik hastalığından ayrı bir hastalık olarak kabul ettiklerini yazmaktadır. Bu görüş Fransa'da **Goret** (9,10) tarafından da desteklenmiştir. Bu yazarlara göre virusun iki ayrı varyantı olup, bunlardan A tipi hakiki gençlik hastalığını, B tipi de Hard-pad formunu husule getirmektedir. Bu görüş son zamanlarda yapılan çalışmalarla ortadan kaldırılmıştır. Çünkü iki virus arasında immunolojik hiçbir fark bulunmamıştır. Ayrıca hard-pad-disease'e yakalanmış hastalardan izole edilen etken ile hakiki gençlik hastalığı, Gençlik hastalığına yakalanmış bulunan hastalardan ayrılan ajanla da Hard-pad-disease meydana getirilebilmiştir.

## EPİDEMİOLOJİE

Gençlik hastalığı memleketimizden başka Avrupa, Amerika, Afrika ve Avustralya kıt'alarında da görülmüştür. Hastalık buralarda zaman zaman büyük epidemilere yol açmıştır. Her cins ve ırktaki genç köpekler bu hastalığa yakalanırlar. Morbidite ve mortalite nisbetleri, hastalığın birkaç formunun birlikte seyrettiği epidemilerde oldukça fazladır. Bu artış en belirgin olarak nerveuse, intestinal ve pectoral tiplerin kombinasyonlarında göze çarpar. Hepatitis contagiosa canis ile beraber seyrettiği zamanlarda da bu hale rastlanmaktadır (26). Gençlik hastalığında yaş önemli bir dispozisyon faktörüdür. **Larin** (17)'e göre her yedi yılda bir büyük salgınlara sebep olmaktadır.

## KLİNİK SYMPTOMLAR

**Smith** (23) e göre hastalık, 7-8 günlük bir incubationdan sonra başlar. Beden ısısı yükselir ve 96 saat içinde çabuk bir seyirle normale düşer. Bu hal 11-12 gün devam eder, sonradan tekrar bir yükselme gösterir ve bu şekilde hastalık için tipik bir fièvre diagramı husule gelir.

Bu ateş yanında mucosa'larda nezle ve conjunctivitis purulenta görülür. Bronchitis ve bazen de broncho - pneumonie şekillenir. Devamlı bir ishal kendini gösterir. Diarrhea, dehydration'a ve cachexieye sebep olur. Bazı olaylarda karın altındaki deride, vesiculopustuleuse lesionlar meydana gelir. İştihâ azalır ve gıda alımıyla alâkası bulunmayan çığneme hareketleri görülebilir. Tükürük ifrazı artar. Chronik hallerde epilepsie nöbetleri yanısıra neuro - musculaer tikler de tezahür eder. Bazı olaylarda taban yastıklarında hyperkeratose şekillenir.

**Scheitlin** (22), chronik olaylarda, karın altındaki kılsız kısımlarda derinin kalınlaştığını, ayak tabanlarının sertleştiğini, anaemie, granulocytopenie husule geldiğini bildirmiş ve olayların % 50 sinde başlangıçta sinirsel arazın görüldüğünü, çok kısa süren acut devrede ise yüksek ateş, mucose exudat, lymphopenie ve granulocytose tesbit ettiğini ilâve etmiştir.

### P A T H O G E N E S İ S

Gençlik hastalığında enaz etüd edilen ve en müphem nokta pathogenesisidir. **Coffin** (3) bu hususta ferretler üzerinde, «Fluorescent Antibody Technik» metoduyla yaptığı araştırmada virusu, enjeksiyondan iki gün sonra cervical lymph düğümlerinde, daha sonra mediastinal ve mesenterial lymph düğümlerinde, dalakta, karaciğerin Kuppfer hücrelerinde, kanda leucocyt'ler içinde tesbit etmiştir. Birinci hafta sonunda da deride, mide ve barsak epithel hücrelerinde virus görmüştür. Antijen, ilkin muntazam granüller halinde iken sonradan, cytoplasma veya çekirdek içerisinde, gençlik hastalığında gördüğümüz inclusion cisimciklerine benzeyen fluoressan kitleler halini almaktadır. Bu usulle virusu, neuronlarda, ependym hücrelerinde, astrocyt'ler içerisinde de tesbit etmek mümkün olmuştur. Ajan beyinde ilkönce damar endothel'leri içerisinde yer almaktadır.

**Crook** (5) a göre lezyonlar, diğer dokulardan daha evvel lymphatik dokuda şekillenmektedir.

### P A T H O L O G İ Q U E L E S İ O N L A R

**Hutyra Marek** (14) e göre, peracut olaylarda, kalp kesesinde fazla miktarda sereuse sıvıya ve myocard'ta küçük kanamalara rastlanır, mucosalarda da catarrhal bir yangı bulunur. Acut olaylarda ise çeşitli organlarda, oldukça değişik şekil ve yayılıştaki lezyonlar şekillenmekte-

dir. Bozukluklara en çok solunum sisteminde rastlanır. Bunlar da üst hava yollarında ve bronchlarda catarrhal bir iltihap veya irinli bir pneumonie şeklinde görülür. Ayrıca sereuse, sereu-fibrineuse veya bazen de akciğerdeki abcélerin açılması ile irinli bir pleuritis şekillenir.

Mide-barsak mucosası bazen acut bir nezle hali gösterir. Erosion ve ulcer'ler şekillenir. Mesenterial ve mediastinal lymph düğümleri şişer ve yangılanırlar. Bazı olaylarda pericard içerisinde saydam, sereuse bir sıvı bulunur. Myocard'ta küçük kanamalar ve yağ dejenerasyonu şekillenir ve kalp kası yer yer sarımsak renkte görülür. Karaciğer ve böbreğin kortikal kısımlarında parenchym ve yağ dejenerasyonları şekillenir.

Göz conjunctivası catarrhal veya purulent bir yangıya tutulur. Bunun yanısıra, zaman zaman cornea'nın ulcerativ bir yangısı veya panophthalmitis te görülür.

Santral sinir sisteminde, beyinde gözle ödemli bir hal seçilir. Meninxlerde hyperaemie ve kanamalara rastlanır. Histolojik muayenede merkezi sinir sisteminin her tarafında Encephalo - myelitis lymphocytaria gibi bir lezyona rastlanmaz. Çoğu zaman ganglion hücrelerinde necrobiose, sinir liflerinde demyelination ve odaklar halinde glia hücreleri topluluklarına rastlanır. Potel'e göre beyinde görülen bu bozukluklar anoxaemie ile yakından ilgilidir.

## INCLUSION CİSİMCİKLERİ

Gençlik Hastalığında ilk defa 1908 yılında Standfuus, 1909 da Lenz tarafından beyin ganglion hücrelerinde, 1912 senesinde Siniaglia tarafından da bronchiol epithel hücrelerinde inclusion cisimciği tesbit edilmiştir. Buna karşılık, Laidlaw, Dunkin, Goldberg, Volgenan gibi araştırmacılar bu cisimciklerden hiç bahsetmemişlerdir (17).

Bu inclusion cisimciği Cowdry'nin Intranuclear A tipi inclusionlar grupuna dahildir. Çekirdek veya cytoplasma içerisinde bulunabilir (15 - 26).

Crook (5) e göre, bu cisimcikler teşekkül etmelerinden önce de tesbit edilebilmekte ve ençok hasara uğrayan dokuda en bol nisbette bulunmaktadır. En fazla sayıda hava yolları epithel hücrelerinde bulunan, büyüklükleri ve şekilleri değişik, eosinophylik karakterlidirler. İrice kitleler veya ışığı kuvvetle kıran granüller halinde bulunurlar. Çekirdekten daha çok cytoplasma içerisinde lokalize olurlar. Bunlara de-

## GENÇLİK HASTALIĞI

ride, mide, ince ve kalın barsak, tükülük bezleri, pancreas, safra kanalları epitel hücrelerinde, dalak reticulum hücreleriyle lymph düğümü ve lymphocentrumlarında, adrende, pelvis renalis, urether, vesica urinaria epithellerinde, bronch ve bronchiolus'lar ile beyin hypophyse, ve beyincikte, gözde, retina da rastlanır. Bu cisimciklere gençlik hastalığı virusu inokule edilmiş tavuk embriosu allantois zarında da tesadüf edilmiştir.

Inclusion cisimciğinin, karaciğer parenchym ve damar endothel hücrelerinde görülmemesi, bu hastalığı, Hepatitis contagiosa canis'ten kolaylıkla ayırdetmeğe yarar.

Cytoplasma içerisinde iken oval-yuvarlak veya değişik şekillerde olup 5-20 mikron büyüklüğünde, homogen ve keskin sınırlıdırlar. Bazılarında bir vacuol görülür. İntranuclear inclusion cisimciği, cytoplasmadakinden daha küçük olur (23).

Inclusion cisimcikleri, Green ve Evans haematoxylin'i, Giemsa boyası, Broadhurst nigrosin'i, Congo-rot ve Pollack'ın üçlü boya metodlarıyla kolayca boyanırlar (5).

Coffin (3) ve Crook (5) e göre bu cisimciklerin çeşitli organlarda görülmesi virusun pantropik özelliği ile ilgilidir.

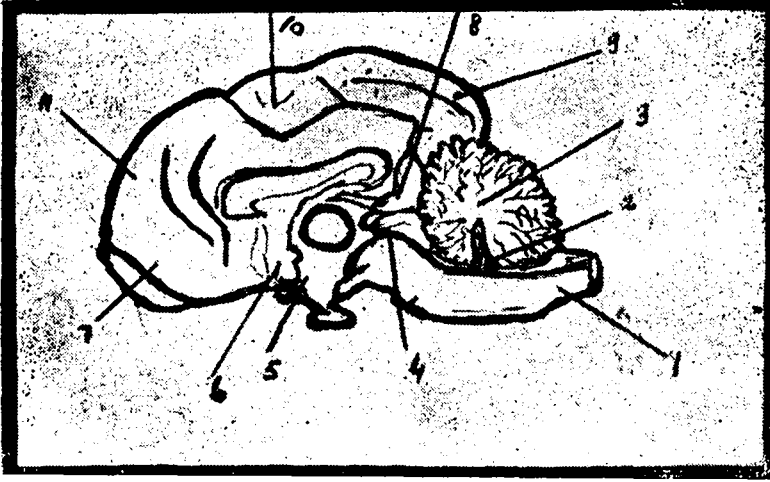
## MATERIAL VE METOD

Bu çalışma, 1933 - 1958 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patolojik-anatomi Kürsüsünde yapılan köpek otopsilerine ait raporlar ve 1958 - 1959 yıllarında aynı yerde bizzat yaptığımız otopsiler üzerinde yapılmıştır.

Arsivdeki raporlar yıllara göre taksim edilerek her yılın vukuatı ayrı ayrı incelenmiş, bu yıllarda görülen Gençlik hastalığı tipleri üzerinde durulmuştur. Neticeler grafikler halinde illüstre edilmiştir.

Otopsilerden alınan beyin ve medulla spinalis, geniş kaplarda, % 10 formalin veya alkol absolu içerisinde tesbit edilmiştir. Gençlik hastalığında merkezi sinir sisteminde şekillenen lesionların lokalizasyonunu tesbit için 25 Gençlik hastalığı olayından elde edilen beyinler aşağıdaki şemaya uyularak kesilmiş ve parçaların parafin blokları hazırlanmıştır.

Kesitler, Haematoxylin - eosine, Weigert - Pal (16), Herxheimer (4) boyama metodlarıyla boyanmıştır.



(Şema : 1)

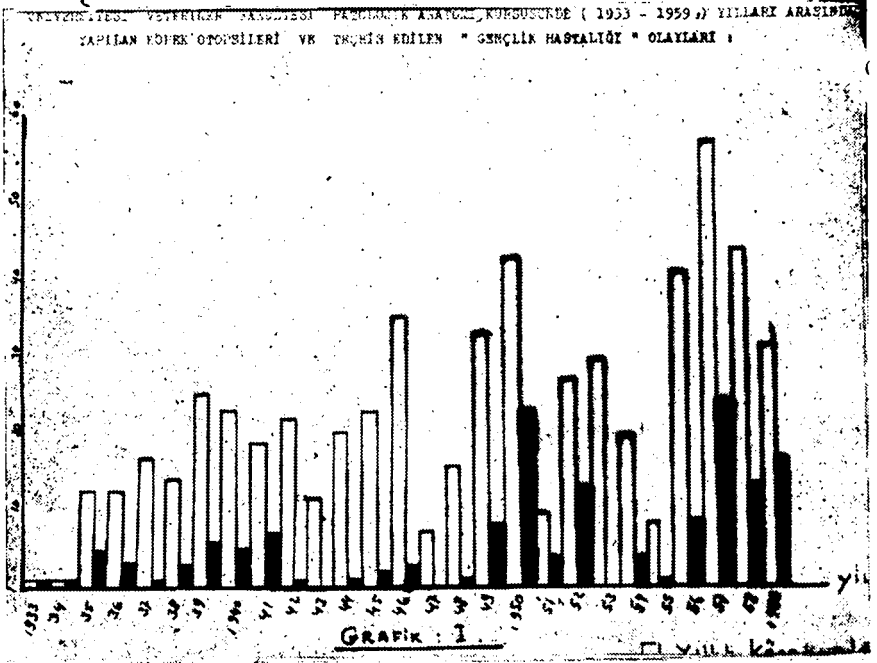
- 1 — Medulla spinalis (a — boyun; b — bel bölgesi)  
 2 — Velum medullare anterioris ve posterioris  
 3 — Cerebellum  
 4 — Pons ve corpora quadrigemina  
 5 — Thalamus opticus  
 6 — Chiasma opticus ve civarı  
 7 — Regio olphactoria  
 8 — Cornu ammonis  
 9 — Caudal cortex substantia alba kısımları.  
 10 — Medial cortex       »       »       »  
 11 — Nasal cortex'in   »       »       »

### BULGULARIMIZ

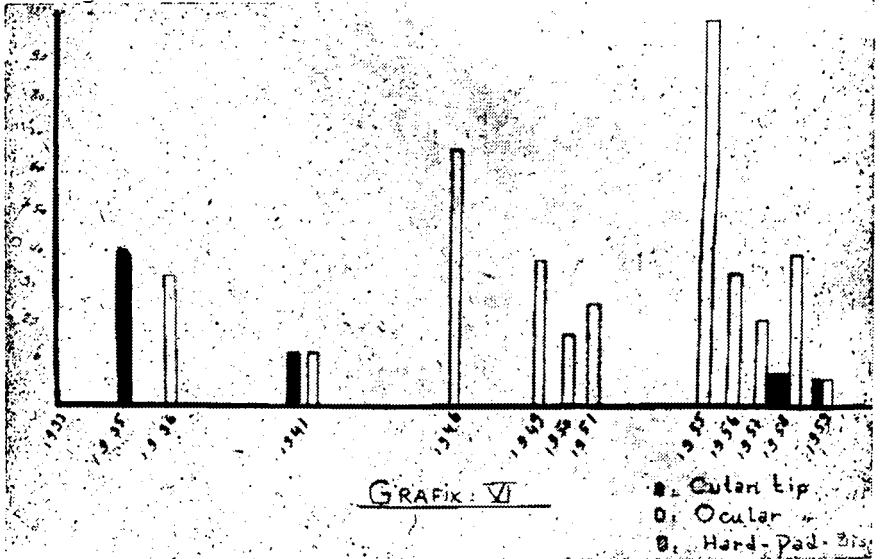
27 yıl içinde kliniklerimizde tedavi esnasında çeşitli hastalıklardan ölüp otopsileri yapılan 617 adet köpeğin 159 adedinde Gençlik hastalığı teşhis edilmiştir. Bu rakam, Ankara'da Gençlik hastalığının, diğer köpek hastalıklarına göre daha çok nisbette görüldüğünü ve bu nisbetinde % 25 civarında olduğunu ortaya koymaktadır.

1933 yılında, Veteriner Fakültemiz, İstanbul'dan - Ankara'ya nakle edilmişti. İlk yıllar zarfında kliniklerimize müracaat az olduğundan otopsi sayıları da çok küçük rakamlar göstermiştir. Bu devreden sonra bilhassa 1939 yılından itibaren hastalıkta bir artış görülmektedir. Fakat hakiki artış 1948 yılında başlamıştır. 1959 senesinde de yapılan köpek otopsilerinin % 55 inde bu hastalığa rastlanmıştır. (Cedvel 1, Grafik : 1).

GENÇLİK HASTALIĞI



Grafik No : 1



Grafik No : 2



**GENÇLİK HASTALIĞININ ÇEŞİTLİ FORMLARI VE SENELERE DAĞILIŞI:**

**CEDVEL : 1**

Yıllar	Genç.Hst.	Sinirsel ş.		İntestinal ş.		Pectoral ş.		Göz	Deri	H.P.
	Olay sayısı	yaln.	Müşter.	yaln.	Müşter.	yaln.	Müşter.			
1933	1				1		1			
1934	1				1		1			
1935	5				5		5		2	
1936	3				3		3	1		
1937	1		1		1		1			
1938	3		1	1	2		1			
1939	6		2	3	2		2			
1940	5		2		5		4			
1941	7		2		7		6	1	1	
1942	1		1		1		1			
1943	—									
1944	1		1		1					
1945	2		1		2		2			
1946	3		1		3		2	2		
1947	—									
1948	1		1		1					
1949	8		8		8		5	3		
1950	23		20		23		19	4		
1951	4		3		4		3	1		
1952	13	1	12		12		10			
1953	—									
1954	4	1	3		3		2			
1955	1		1		1		1	1		
1956	12	1	1		9	2	7	3		
1957	24	2	10		16	1	12	5		
1958	13	2	6		10	1	7	5	1	1
1959	17	8	9	1	4		7	1		1
<b>Toplam</b>	<b>159</b>	<b>15</b>	<b>85</b>	<b>5</b>	<b>125</b>	<b>4</b>	<b>102</b>	<b>27</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

Bu netice bize, Gençlik hastalığı, epidemilerinin son yıllarda daha şiddetlendiğini, iki epidemie arasındaki müddetin de kısalmakta olduğunu gösterir. Zira, 1938 - 1941 yılları arasında devam etmiş olan salgını, 1942 — 1948 seneleri arasında geçen uzun bir sükûnet devresi takip etmesine karşılık, 1948 — 1952 yılları arasındaki epidemie'yi ancak 1953 — 1955 yılları arasındaki kısa bir sükûnet devri takip etmiştir. Son salgın da bu sakin devreden sonra 1959 yılı sonuna kadar devam etmiştir. 1960 yılından itibaren hastalık tekrar bir sükûnet devrine girmiş gibidir.

Gençlik hastalığı epidemie'lerinde artış üç yıl devam etmekte, dördüncü yıl bir azalma görülmekte, beşinci yılda tekrar bir artış kaydedildikten sonra altıncı yılda hastalığın sükûnet devrine girdiği görülmektedir. Bu özel durum hastalık için tipik bir salgın trasesi teşkil etmektedir (Grafik : 1 — 2).

#### Hastalığın özel tiplerinin seyirleri :

Memleketimizde Gençlik hastalığının her formu görülmüştür. Birkaç tipinin beraber bulunduğu olay sayısı müstakil tiplerden daha çoktur. Bu hal 159 olayın 134 ünde müşahade edilmiştir.

#### 1959 Gençlik hastalığı olayında görülen hastalık tipleri ve bunların yüzde oranları :

Hastalık tipi	Olay sayısı	% Nisbeti
Nerveuse	15	10
Gastro — intestinal	5	3,25
Pectoral	5	3,25
Nerv + İnt + Pect.	42	27,3
İnt + Pect.	30	19,5
Nerv + İnt.	19	12,3
Nerv + İnt + Pect + Ocul.	13	8,5
Nerv + Pect.	7	4,5
İnt + Pect + Ocul.	7	4,5
İnt + Ocul.	5	3,25
Nerv + İnt + Ocul.	4	2,6
Nerv + İnt + H—P—D.	2	1,3
İnt + Pect + Cutan	2	1,3
Nerv + İnt + Pect + Ocul + Cutan	1	0,6
İnt + Cutan	1	0,6
Pect + Ocul.	1	0,6

Y e k ü n

159

## GENÇLİK HASTALIĞI

Hastalığın birkaç tipinin birlikte görüldüğü olaylarda sinirsel bozuklukların, daha çok gastro - intestinal ve pectoral lezyonlar ile beraber bulunuşu dikkati çekmektedir. Bu gibi olaylarda mortalite oldukça yüksektir.

Oculae, cutan lezyonlara ve hard-pad formuna müstakil olarak rastlanamamış, bunlar ancak hastalığın chronikleştiği olaylarda belirebilen birer symptom olarak görülmüştür.

Gastro - intestinal bozukluklar ilkin % 75 civarında iken son yıllarda bir azalma göstermiştir. Nisbetin % 20 ye kadar düştüğü son senelerde sinirsel tipte ise hissedilir bir artma görülmektedir.

Gençlik hastalığının intestinal şeklinde, mide ve ince barsaklarda ekseriya haemorrhagique, pek az olarak da catarrhal bir iltihap görülür. Esas bozukluklardan başka daima bir septicaemie hali ve çeşitli derecede karaciğer, böbrek bozuklukları meydana gelir. Bu tipin sinirsel bozukluklar ile komplike olduğu olaylarda hastalık vehamet kesbeder.

Pectoral şekil 1933 yılından itibaren görülmeye başlamış ve son yıllara doğru tedrici bir azalma göstermiştir. 1948 — 1952 yılları arasındaki epidemie'de dahi bu formdaki azalma dikkati çekmektedir. 1959 senesinde nisbet % 41 e düşmüştür. Halbuki bu yıl hastalığın, en şiddetli salgın yaptığı bir senedir.

Gençlik hastalığının pectoral şeklinde Rhinitis, Laryngitis, Broncho pñeumonie, pleuritis ve septicaemie görülür. Burun ve larynx'teki nezeli yangı ekseriya acut devrede şekillenir. Akciğerdeki lezyonlar, desquamativ broncho - pneumonie'den purulent şekle kadar değişmektedir.

Gözdeki bozukluklar ancak chronik ve komplike olmuş olaylarda görülmüşlerdir. İlk olaya 1936 yılında rastlanmış ve bu bozukluklar ancak epidemie'lerin en şiddetli seyrettiği senelerde müşahade edilmiştir. Bütün olayların % 17 sinde tesbit edilen oculae lezyonlar da son yıllarda bir azalma kaydetmiştir. 1956 yılında bu oran % 6 ya düşmüştür. Hastalığın oculae formunda şekillenen lesionlar, catarrhal veya purulent keratitis, conjunctivitis veya kerato - conjunctivitis. Tedavi geciken chronik olayların bir kaçında cornea'da ulcer'lere bir olay da da blepharitis'le rastlandığı görülmüştür.

Cutan lezyonlar dört olayda (% 2,5) müşahade edilmiştir. Bozukluklar ancak hastalığın çok yüksek mortalite kazandığı birkaç epidemie senesinde tezahür edebilmiştir. Karın altındaki kılsız deri kısımları ile burunda yer yer hyperkeratöse, kepeklennmeler ve roseolden pustul'e kadar değişen dematose'lar halinde meydana çıkmıştır.

Hard-pad-disease, 1958 ve 1959 yıllarında birer olayda (% 1,25) görülmüştür. İlk olayda tabanlardaki hyperkeratose, yalnız iki ön ayakta ikincisinde ise her dört ayak tabanında şekillenmiş idi.

Bu lesionun, hastalığın en şiddetli epidemie yıllarında ve bilhassa sinirsel şeklin artmasıyla ortaya çıkması, bu her iki olayın sinirsel hastalık şeklini de göstermiş olması, hard-pad ile nerveuse tip arasında sıkı bir ilginin bulunduğu iddialarını teyid etmiştir.

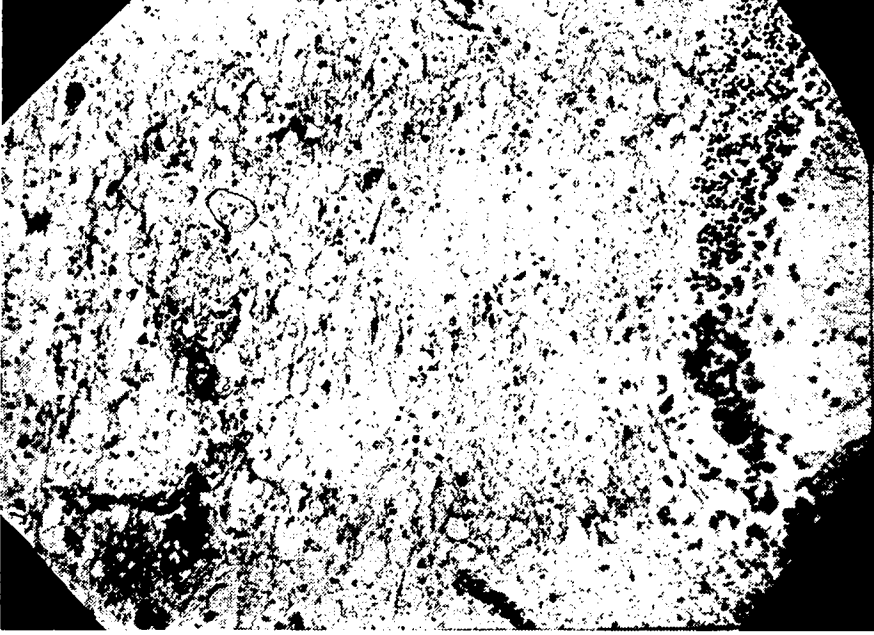
### HISTOPATHOLOGIQUE BULGULAR

Gençlik hastalığında şekillenen lezyonlar, her olayda az çok değişir. Bu değişimde hastalık etkeninin özelliği büyük rol oynar. Gastro-intestinal tip, catarrhal - haemorrhagique bir enteritisten curupal veya chronik gastro - enteritis'e kadar değişen bir tablo meydana getirir. Mide, ince ve kalın barsak epithellerinde Gençlik hastalığı cisimcikleri peyda olur. Pectoral şeklinde ise, akciğerde hafif bir oedem'den catarrhal - desquamativ bir broncho-pneumonie'ye yahut ta interstitiel pneumonie'ye kadar değişebilen lezyonlar şekillenir. Alveol ve bronch epithellerinin cytoplasmalarında da inclusion cisimcikleri meydana gelir.

Sinirsel tipte, beyin ve medulla spinalis'te acut irinsiz bir yangı tablosu (Encephalo - myelitis nonpuruenta acuta veya Encephalo - myelitis lymphocytaria acuta) şekillenir. Bu değişmeler yanında, cerebrumda ve cerebellum'un central brachiumlarında, substantia alba'da, medulla oblongata'da ventriculus quartus'un tabanını teşkil eden sahalarda, medulla spinalis'te mikroskopik necrose'lar da meydana gelir. Bu necroselara bilhassa ilerlemiş olaylarda rastlanır. Acut olaylarda meydana gelen bu erimeler ancak mikroskopta göze çarparlar. Bunlar Gençlik hastalığı için patognomonik bozukluklardır. Bu erime odakları, virus etkisi ile meydana gelen demyelination sonu şekillenirler. Biz bir olayda (Protokol No: 1167 : 1958); cerebrum'un caudalinde, subcortical substantia alba'da, içi sereuse bir sıvı ile dolu, oval ve çapları 0,3 — 0,6 Cm. kadar olan iki adet erime fuayyesi tesbite muvaffak olduk. Erimenin şiddeti, hastalığın seyrine göre değişmektedir. Büyük necrose odaklarına tek tük ve ancak chronik hallerde rastlanır. Bunlar cerebellum'un myelinli sahalarında, brachiumların ak maddesinde, medulla oblongata'nın ventriculus IV tabanına rastlıyan kısımlarında bulunurlar. Erime odakları, ak madde içerisinde seyreden myelinli sinir liflerinin etrafını saran myelinin, virusun tesiri sonunda erimesi, lipoidlerin parçalanıp dejenere olması sonunda meydana gelmektedir.

## GENÇLİK HASTALIĞI

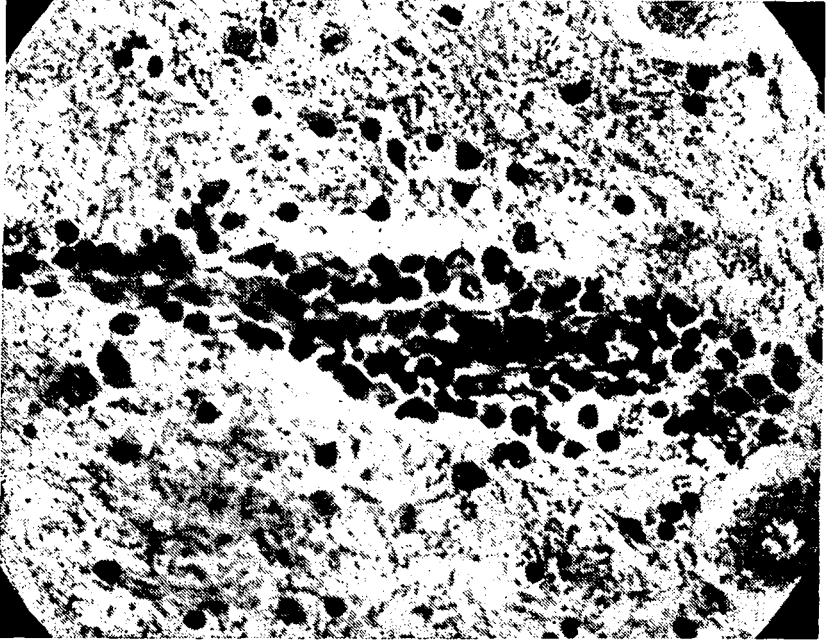
er. Serbest hale geçen yağlar, alchol ve xylol'de erirler ve yerlerinde, irili ufaklı, mikroskopik boşluklar şekillenir. Oval - yuvarlak şekilli olan bu boşluklar, buldukları sahaya bir sünger manzarası verirler. Bu görünüşe, «Status spongiosa, Area spongiosa, Demyelinating area» gibi çeşitli isimler verilmiştir, (Resim : 1). Bu görünüş bilhassa haema-



Resim : 1. Cerebellum'un Substantia alba kısımlarında Status spongiosa  
(Haem. + Eosine, 15 X 5).

toxylin-eosine ile boyanmış olan preparatlarda daha iyi seçilir. Demyelinize olan beyin bölgelerinde, glia hücreleri artarak bu kısımlara infiltrate olurlar ki bunun sonunda «Gliose» denen hal meydana gelir. Glia hücreleri, dejenerasyon ürünlerini phagocytose yolu ile temizler ve en yakın damarların lymph boşluklarına taşıyarak atılmalarını sağlarlar. Bu vazifeleri esnasında bazı glia hücreleri (Rio-Hortega) ve astrocyt'ler de virusun tesiri ile dejenerasyon ve necrose'a maruz kalırlar. Bazı astrocyt'lerin de çekirdekleri içinde «Gençlik Hastalığı Inclusion cisimcikleri» teşekkül eder. Bu cisimciklerin görülmesi, hastalığın teşhisi hususunda en kati bir ipucu ve patognomonik bir symptomdur. Bu hastalıkta beyin ganglion hücrelerinin cytoplasmaları içerisinde inclusionların görüldüğü bildirilmekteyse de biz tetkik ettiğimiz olayların hiçbirinde bunlara rastlayamadık.

Acut olaylarda, meninx ve beyindeki bütün damarlarda, kronik hallerde ise, yalnız lezyonların etrafındaki capillar damarlarda şiddetli hyperaemie görülmüştür. Şiddetli acut olaylarda ise, bazı damarlar küçük kan gölleri haline gelmişlerdi. Olayların bir çoğunda yeni capillar damarların şekillendiği ve bunların içlerinde kan corpuscul'lerinin bulunduğu göze çarpmaktaydı (Resim: 4). Bazı bölgelerde bu neocapillarisation odakları bir haemangiom'u andırmaktaydılar.

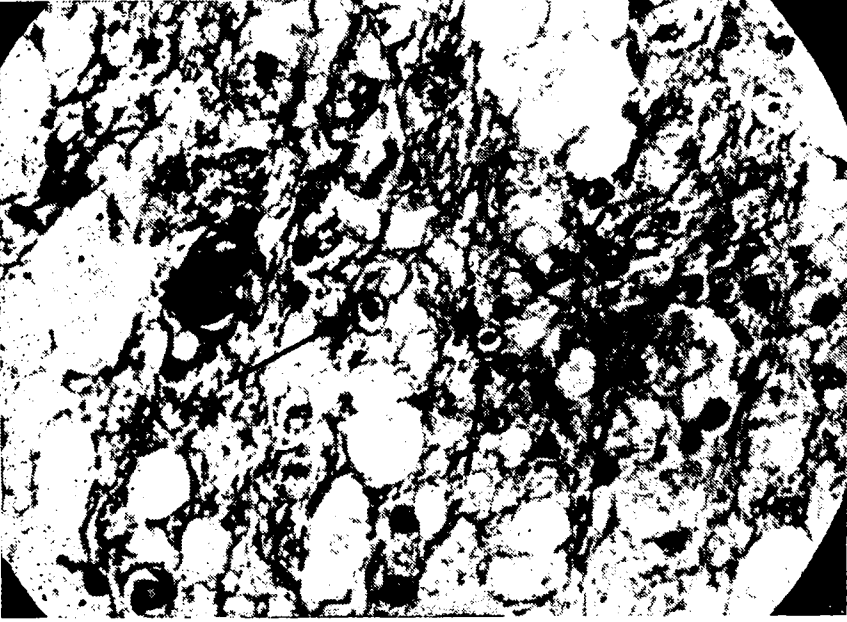


Resim : 2. Cerebrum'da «Perivascular mononuclear hücre infiltrationları»  
(Haem. + Eosine, 70 X 15).

Perivascular hücre infiltrationuna olayların pek azında rastlanmıştır. Çok kere diğer tiplerle komplike olan ve kronik hale geçmiş olan olaylarda şekillenen bu reaksiyona, incelediğimiz 25 beyinden ancak 11 tanesinde rastladık. İnfiltrationlar, bilhassa beyinde ve dejenere olmuş ganglion hücrelerinin bol bulunduğu yahut ta demyelinationun şekillendiği sahalarda görülmüştür. Bu reaksiyona ancak tipik olayların % 44 ünde rastlanmıştır. Bunun için umuma teşmil edildikte bu nisbet oldukça büyük bir düşme kaydedecektir.

İnfiltrat hücreler, mononuclear seriden lymphocyt'ler, plasma hücreleri, chromatinden fakir parlak çekirdekli histiocyt'lerden ibarettir. Miktarları her olaya göre değişiklik göstermiştir. Bazı olaylarda perivas-

culaer infiltration odaklarının yanbaşında gliose fuvayyelerinin şekillendiği görülmüştür (Resim : 2).



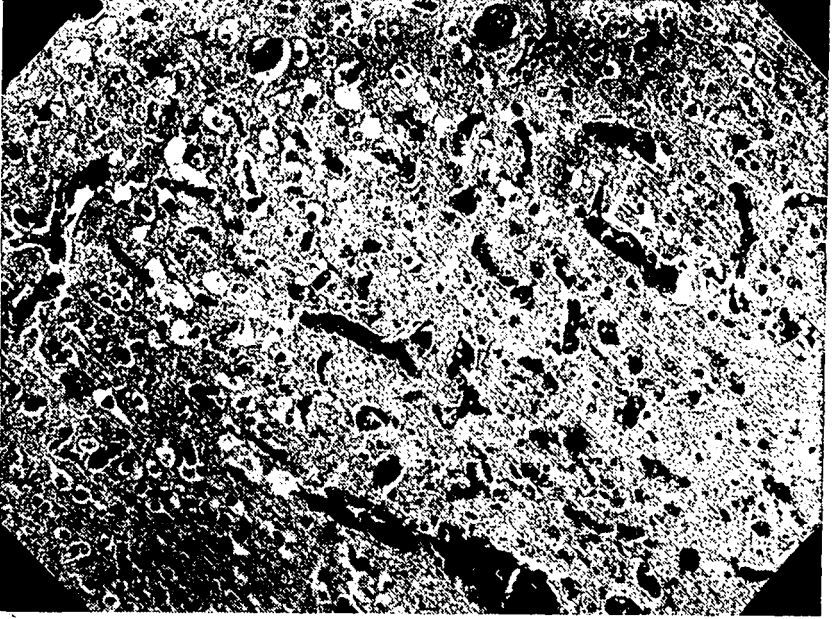
Resim : 3. Cerebellum'da Status spongiosa sahalarına yakın olan Astrocyt'lerin çekirdekleri içinde GENÇLİK HASTALIĞI INCLUSION CİSİMCİKLERİ.  
(Haem. + Fosine, 70 X 5 ).

Beyin ganglion hücrelerinde, cerebellumun Purkinj hücrelerinde ve medulla spinalisteki ganglion hücrelerinde cytoplasma'da şişme ve çekirdekte pycnose görülmüş ve bu hal özellikle subacut ve chronik olaylarda tezahür etmiştir. İlerlemiş olaylarda dejenere olan cytoplasma, eriyerek parçalanmakta veya homojen bir manzara almaktadır. Dejenere olan bu hücreler etrafında, glia hücrelerinin toplandığı (**Pseudoneuronophagie**), bazı Rio - Hortega hücrelerinin de bu hücreleri phagocyté etmekte oldukları (**Neuronophagie**) göze çarpmıştır. Neuronophagie olayı, status spongiosa'nın meydana geldiği ak madde kısımlarında görülmüştür. Bu arada astrocytlerde de intranuclear inclusionların şekillendiği tesbit edilmiştir. Neuronophagie olayı da bütün vak'aların tamamında görülemedi, ancak pseudoneuronophagie hemen olayların ekserisinde değişik derecelerde tezahür etmiştir. 25 olayın 8 tanesinde (% 30) nisbetinde neuronophagie müşahade edilmiştir.

Neuronophagie'nin bariz olarak görüldüğü bir olayda, medulla spinaliste ganglion hücresinin çekirdeği içinde gayet bariz bir inclusion cisimciğinin şekillendiği tesbit edilmiştir (Resim : 8).

Ganglion hücrelerinin dejenere olduğu olaylarda, Ependym hücrelerinin de cytoplasmalarında hydrobique dejenerasyonun meydana geldiği ve çok kere de bu hücrelerin çekirdeklerinde İnclusion cisimciklerinin şekillenmiş oldukları farkedilmiştir.

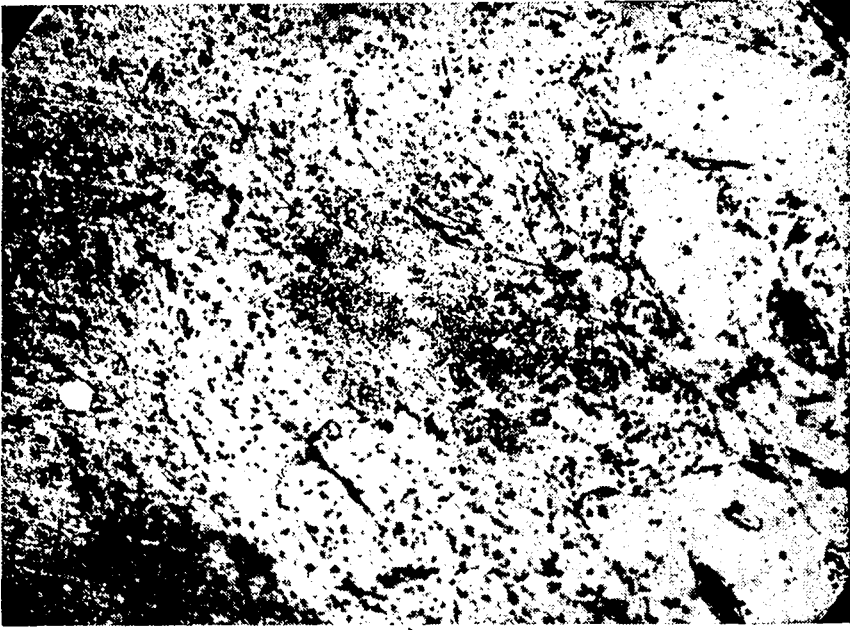
Chronik olaylarda, küçük demyelinisation odakları birleşerek, makroskopik olarak da seçilebilen büyük erimelere sebep olmuştur. (Resim : 5).



Resim : 4. Cerebrumda Şiddetli hyperaemie ve yeni capillar damarların şekillenışı  
Capillarisationlar (Haem. + Eosine, 15X6).

Herxheimer ve Weigert - Pal boya metodları ile incelediğimiz 25 olayın hepsinde dereceleri değişik olarak demyelinisation'a rastlanmıştır. Bu lesion sıra ile, cerebellum'un myelinden zengin sahalarında, ventriculus IV un tabanını teşkil eden sahalarda, pons, corpora quadrigemina, thalamus opticus ve hypothalamus'ta medulla spinalis'in ak-maddesinde, cerebrumun subtantia alba kısımlarında görülmüştür. Haematoxylin - eosine preparatlarında görülen boşlukların sayı ve büyüklükleri, hastalığın derecesine göre değişiklik göstermiştir (Resim : 1). Status spongiosanın beyincikte gayet hafif teşekkül ettiği olaylarda, beyin diğer kısımlarında hemen hemen hiçbir bozukluk meydana gelmediği anlaşılmıştır. Bu hal, bu lezyonun hastalık için gayet karakteristik olduğunu göstermiştir. Bozuklukların cerebrumdan daha çok

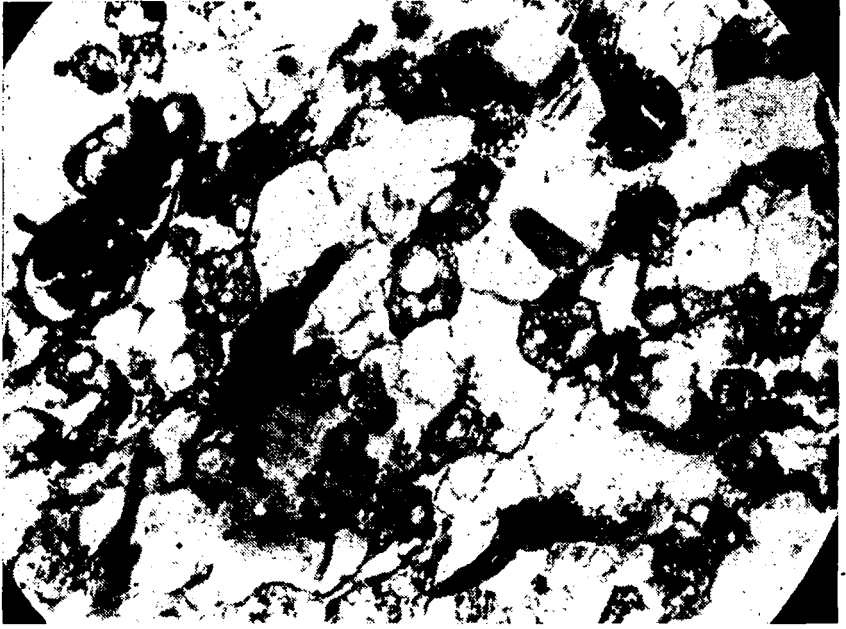




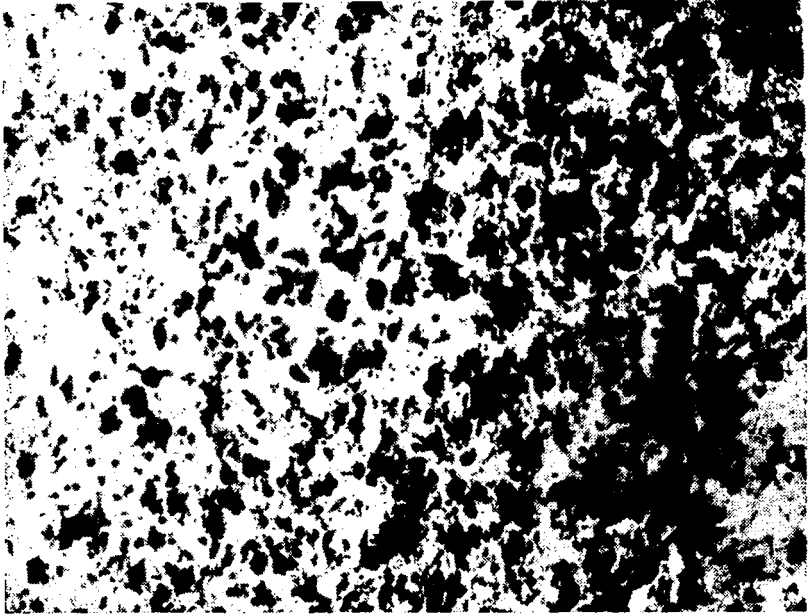
Resim : 5. Cerebrum'da Substantia alba kısmında Demyelinisation sonu husule gelen geniş erime sahaları: Encephalomalacie. ve Haemorrhagie'ler (Heam. + Eosine, 15X15).

cerebellumda şekillenmiş bulunması, virusun beyinciğe daha fazla bir affinite gösterdiğini ortaya koymuştur. Inclusion cisimcikleri de en bol olarak beyincikte teşekkül ettiğinden cerebellum bu hastalıkta en fazla hasara uğrayan bir organ olarak kabul edilebilir.

Dejenerasyon sahaları içerisindeki damarların adventitia hücreleriyle microglia hücrelerinden menşe alan, geniş cytoplasmalı, adeta dev hücrelerine benzeyen, tek çekirdekli «Gitter» hücreleri (Gemistocyt) bu erime odaklarının etrafına veya içlerine doğru infiltrate olurlar. Bu süpürücü hücreler buralarda dejenerasyon sonu teşekkül etmiş olan neutral yağları phagocyté ederler (Resim: 6). Bazı genç gitter hücrelerinin cytoplasmalarındaki vacuollerin pek küçük olmasına karşılık bazı hücrelerin de adeta bir yağ torbacığı haline geldiği görülmüştür. Bu hücrelere damarlar etrafında çok sayıda rastlanmış olması ve damarların lumenlerinde yağ embolilerinin bulunması gitter hücrelerinin yuttukları yağları damarların lymph boşluklarına taşıdığını göstermektedir. Aralarında görülen microglia hücreleri de bu olayda yardımcı vazife görmektedir (Resim: 7). Hastalığa mukavemet gösteren hay-



Resim : 6. Cerebellum'da demyelinize olan sahaları temizleyen geniş cytoplasmalı phagocyt hücreler. Gitterzellen. (Haem. + Eosine, 70X5).

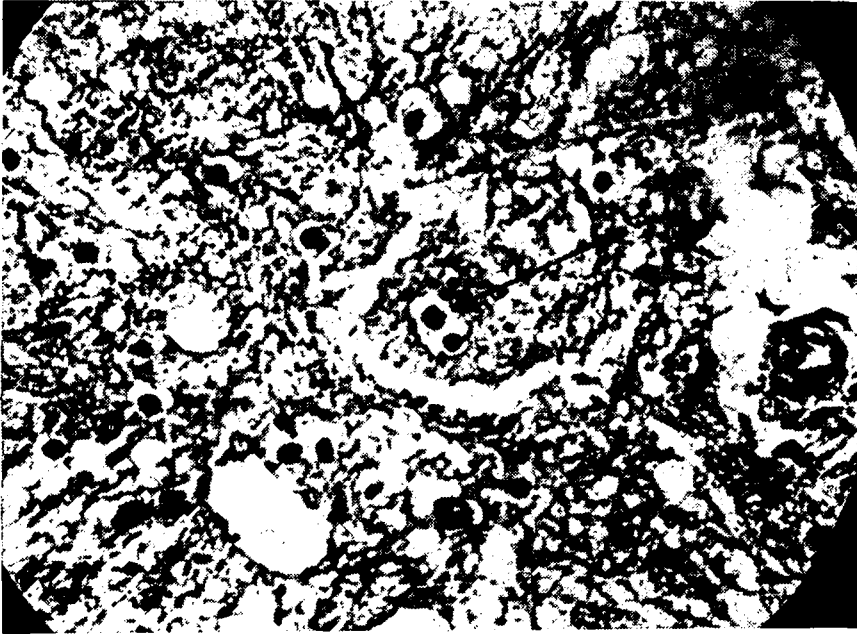


Resim : 7. Cerebrum'da Substantia alba kısmında bir demyelinisation sahasında husule gelen yağları phagocyté etmiş, yağ granüllü hücreler: FETTKÖRNCHENZELLEN. (Dondurma mikrotomu, Herxheimer boyama metodu, 70X5).

vanların beyinciklerinde Astrocytlerin çekirdekleri içinde inclusion cisimcikleri görülmüştür (Resim : 3). Buna, bir olayda da, spongiose sahaya yakın olan dejenere olmuş bir ganglion hücresinin çekirdeği içinde rastlanmıştır (Resim : 8). İnclusion cisimcikleri en çok demyelination sahalarına yakın bulunan astrocytlerde bulunmuştur. Bundan başka velum medullare nasalis ve caudalis'lerin epithellerinde medulla oblongata'da, beyinde ve medulla spinaliste de müşahade edilmişlerdir. Çapları 5 - 20 mikron kadardır. Haematoxylin - eosine ile boyandıkları zaman, penbe renkli küçük granülcüklerin yığımları halinde, veya çekirdeği hemen tamamen dolduran, etrafında bir ışık halesi bulunan, keskin sınırlı eosinophylique, oval - yuvarlak veya değişik şekilli kitlecikler durumunda görülmüşlerdir.

Peracut olaylarda bu cisimciklere rastlanmaz. Böyle olaylarda teşhis, pek az da olsa tesbit edilmesi mümkün olan demyelinationun görülmesi ile kat'ileşir.

Gençlik hastalığı inclusion cisimciklerine; karaciğer, beyin damarları endothellerinde ve medulla spinalisteki glia hücrelerinde rastlamak mümkün olmamıştır.



Resim : 8. Medulla spinalis'te Ganglion hücresinin çekirdeği içerisinde «GENÇLİK HASTALIĞI İNCLUSION CİSİMCİĞİ (Haem. Eosine, 70X5.)

## TARTIŞMA

Çok eski zamandanberi dünyamızın her tarafında, şiddetli epidemiler ile uzun yıllar hükmünü icra etmiş olan Gençlik Hastalığı, ilk defa Fransa'da Carré tarafından 1905 yılında etüd edilmiştir (17). Carré bu hastalığın etkeninin bir virus olduğunu ortaya attıktan sonra, İngiltere'de Laidlaw ve Dunkin (17) tarafından bu hususta çok geniş bir araştırma yapılmıştır. McIntyre ve arkadaşları, Hard-pad-hastalığını (taban yastığının hyperkeratose'u) Gençlik hastalığından ayrı bir hastalık olarak etüd etmişlerdir. Hastalık etkeninin virolojik karakterlerinin çok komplike olması da araştırmacıları aetiologie sahasında uzun zaman meşgul etmiştir. Bu yüzden de Yapılan araştırmaların ekserisi aetiologie sahasına yöneltilmiştir. Hastalığın pathogenesis'i ile klinik ve pathologique özellikleri ancak son yıllarda anlaşılabilmiştir. Gillespie, Cabasso ve Cox tarafından, virolojik olarak Hard-pad hastalığı ile Gençlik hastalığı virusları arasında hiçbir farkın bulunmadığı ispat edilmiştir. (17). Scheitlin (22), ise hard-pad hastalığının sinirsel şekle yaklanan köpeklerde görüldüğünü ve bu şeklin müzminleşmesi ile belirlediğini bildirmiştir. Böylece McIntyre ve arkadaşlarının iddia ettiği ikili görüş ortadan kalkmıştır.

Patojene üzerindeki çok değişik görüşler ise, Coffin (3)'in çalışması ile ortadan kalkmıştır. Daha sonra Crook (5), lymphatique doku yıkımının da başlı başına bir ölüm sebebi teşkil edecek kadar ileri derecede olduğunu ve bu lezyonların bazı olaylarda sinirsel bozukluklardan daha şiddetli olduğunu bildirmiştir.

Araştırmamız, Gençlik hastalığının 1933 yılından beri memleketimizde görüldüğünü, bugüne kadar birçok salgınlar yaptığını ortaya koymuştur. Hastalık ilk senelerde çok seyrek görülmüş olmasına karşılık, son yıllarda fazlaşmış ve günümüze kadar dört defa büyük salgın yapmıştır. Salgınların 3-6 yıl devam ettiği, ilk yıllarda morbidite ve mortalitenin artmaya devam ettiği, en yüksek noktaya varmadan bir müddet sakinleştiği, bundan sonra maksimal noktaya ulaştığı ve birden salgının söndüğü tesbit edilmiştir. Bundan sonra kısa bir sükunet devresini takiben morbiditenin yavaş yavaş artmalar göstererek yeni bir salgının meydana geldiği, bu şekilde devam etmesi sonunda da hastalık için karakteristik kabul edilebilecek tipik salgın diağramlarının meydana geldiği görülmüştür. 27 yıllık bir süreyi içine alan epidemiyolojik araştırmamız, «hastalığın her yedi yılda bir büyük salgınlar yaptığı» na dair Larin (17) nin görüşünü desteklememiştir.

Hastalığın değişik tipleri her epidemide ayrı bir özellik göstermiştir. Son yıllara doğru, sinirsel bozuklukların artmış olmasına karşılık

## GENÇLİK HASTALIĞI

diğer formlarda bir azalma kayıt edilmiştir. Bu azalış bilhassa, İntestinal tipte pek belirgindir. Çünkü, 1952 yılına kadar seyretmiş bulunan her epidemide bu şekil bozukluklara % 80-100 nisbetinde rastlanmıştır. Halbuki son yıllarda bu nisbet çok azalmıştır. 1959 yılında Gastro-intestinal lezyonlara rastlanış nisbeti % 29 a düşmesine karşılık, sinirsel bozukluklara ait oran % 100 e yükselmiştir.

Gençlik hastalığında çoğun olaylarda birkaç şekil beraber seyretmiş, yalnız bir sistemde yerleşmiş olan bozukluklar, çok ender olaylar halinde belirmiştir. Müstakil halde, Sinirsel şekil ençok rastlanan tipdir. Komplike olaylarda ise, Gastro-intestinal bozukluklar ön plânda yer almaktadır. Sinirsel şekil ile intestinal tipin birlikte bulunduğu epidemilerde morbidite ve mortalite çok artmıştır.

Tetkiklerimizde de Hard-pad hastalığına müstakil olarak rastlanmamıştır. Ancak sinirsel ve intestinal lezyonlarla beraber görülmüş ve daima chronik olaylarda tesbit edilebilmiştir. Bunlar Hard-pad hastalığının, ancak Gençlik hastalığının bir symptomu olabileceği fikrini bir defa daha teyid etmiş bulunmaktadır.

## NETİCE VE ÖZET

1 — Gençlik hastalığının memleketimizdeki durumunu incelemek amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

2 — Son yıllar zarfında, Gençlik hastalığının sinirsel şeklinde bir artış ve diğer tiplerde aşıkâr bir azalma tesbit edilmiştir.

-3 — Hastalık en fazla sinirsel şekil ile ortaya çıkmıştır.

4 — Sinirsel şeklin intestinal ve pectoral bozukluklarla komplike olduğu olaylarda mortalite daha çok olmuştur.

5 — Hard-pad hastalık şekli, sinirsel şekil ile beraber ve chronik olaylarda görülmüştür.

6 — Memleketimizde şimdiye kadar müstakil tip olarak, en fazla sinirsel şekil, komplike olaylar halinde de Gastro-intestinal tip tesbit edilmiştir. Hastalığın birkaç formunun beraber bulunduğu hallerde sinirsel şekil intestinal bozuklukları takip etmiş, bundan sonra sıra ile pectoral, oculaer, cutan ve hard-pad formları gelmiştir.

7 — Hastalığın sinirsel şeklinde Encephalo-myelitis nonpurulenta acuta şekillenmiştir. Ayrıca özel bir lezyon olarak, beyincik, beyin ve medulla spinalis'te substantia alba'da Demyelinisation ve Status-spongiosa halinin husule geldiği görülmüştür.

8 — Gençlik hastalığı inclusion cisimciklerine, en çok beyincikte status spongiosa sahalarının etrafında veya içerisinde görülen, Astrocyt tipi glia hücrelerinde intranuclear olarak rastlanmıştır.

9 — Patolojik lezyonlara sıra ile şu kısımlarda tesadüf edilmiştir.

- a) Cerebellumda, myelinli radix kısımları,
- b) Cerebellumun brachimlarındaki ak madde sahaları,
- c) Velum medullareler,
- d) Medulla oblongatada, Ventriculus quartusun tabanını teşkil eden myelinli sahalar,
- e) Ependym hücreleri,
- f) Medulla spinalisin substantia alba kısımları,

- g) Pons, Corpora quadrigeminae, Thalamus, Hypothalamus ile Chiasma opticus ve etrafındaki myelinli kısımlar,
- h) Cornu ammonis, Ventriculus tertius'ler etrafı, Ventriculus lateralislerin etrafı,
- i) Caudal'den craniale doğru azalan oranda cerebrumun sub cortical substantia alba kısımları.

10 — Hastalıkta gördüğümüz lesionlar şu sıra ile şekillenirler :

- a) Capillarda ractiv hyperaemie ve yeni capillarin teşekkülü.
- b) Demyelinisation
- c) Glia hücrelerinin mobilize olmaları ve demyelinize kısımlar etrafında toplanmaları (Gliose).
- d) Velum medullarelerdeki epithellerde ve ependym hücrelerinde dejeneratif ve nekrobiyotik bozukluklar,
- e) Ganglion hücrelerinde dejeneratif ve nekrobiyotik hâdiseler ve neuronophagie (Satellitosis).
- f) Permeabilite bozuklukları ve perivascular (Virchow Robin boşlukları içine) mononuclear hücre infiltrationları ve bu damarlar etrafında gliose halinin teşekkülü.
- g) İnclusion cisimciklerinin görülmeleri.

## S U M M A R Y

1 — It is the purpose of this presentation to report the incidence of CANINE DISTEMPER in Ankara.

2 — In recent years nervous complications showed an increase. The mortality in cases complicated with respiratory or gastrointestinal disturbances was high.

3 — Hyperkeratosis of the digital pads «Hard-pad disease» developed in some cases which were complicated with nervous disorders.

4 — Nervous manifestations of this disease were the commonest findings among the other disturbances. Enteric disorders were usually complicated with severe nervous symptoms. Respiratory, Ocular and Cutaneous manifestations occurred less frequently.

5 — In the central nervous system the lesions developed in the myelinated portions of the brain and spinal cord. The portions most constantly affected were the cerebellar peduncles, the anterior medullary velum, the myelinated tracts of the cerebellum and the white columns of the spinal cord. The pons - oblongata, corpora quadrigemina, hypothalamus and optic chiasma were less manifested.

6 — The lesions were characterized by rather sharply delimited areas of myelin destruction. The glial cells were gathered around areas of necrosis in the white matter. Numbers of microglia and astrocytes were increased. Often collections of lymphocytes in Virchow Robin spaces around vessels were observed. Intranuclear inclusions within astrocyte were a characteristic feature of the lesions. The number of capillaries showed an apparent increase.

## B I B L I O G R A P H I E

- 1 — ADAMS , J.A. et al : Human measles and Canine Distemper are apparently related infectious., *Modern Vet. Pract.* 18, 52 — 53, 1958.
- 2 — ARTHUR, K. A. : *Essentials of Physiological Chemistry.*, 4 th. Ed. John, Wiley, Sons, Inc. New-York, 301, 1956.



GENÇLİK HASTALIĞI

- 3 — **COFFIN, D. L.** : Fluorescent Antibody Technic in Veterinary Research., J. Amer. Vet. Med. Ass. 130, 438 — 441, 1957.
- 4 — **CONN and DARROW** : Staining Procedures. Part 1, Sec: C, 1—C<sub>2</sub>—28, 2 nd. Ed. 1947.
- 5 — **CROOK, E. and McNUTT** : Experimental Distemper in Mink and Ferrets. II-Apparance and Significance of Histopathological Changes., Amer. J. Vet. Res. 20, 378—384, 1959.
- 6 — **DUKES, H. H.** : The Physiology of Domestic Animals., 7 th. Ed. Comstock Publishing Ass. İthaca, New-York, 714—716, 1955.
- 7 — **ERENÇİN, Z.** : Genel Histoloji., Yeni Desen Matbaası Ankara, 250—280, 1958.
- 8 — **GİLLESPİE et al** : Dual Infection Of Dogs With Distemper Virus and Virus Of Infectious Canine Hepatitis., Proc. Sc. Exper. Biol. Med. N. Y., 81, 461—463, 1952.
- 9 — **GORET, P. et al** : Pouvoir pathogène pour le lapin du virus du Carré adapté au furet. Bull. Acad. Vét. France. 23, 299—304, 1956.
- 10 — **GORET, P.** : Observations sur l'ovoculture du virus de Carré. (À propos de la note de M. Velu) et sur le syndrom «Hard-Pad-Disease» (à propos de la note de M. Lebeau), Bull. Acad. Vét. France 26, 521—523, 1953.
- 11 — **CORET, P. et al** : Transmission probable au furet du virus de l'hepatite contagieuse du chien (Rubarth) ou Fox-encephalitis (Green),. Bul. Acad. Vét. France. 23, 305—312, 1950.
- 12 — **GORET, P. et al** : Caractères pathogènes pour le furet de virus isolé du nevrax de chiens presentant des signes cliniques de «Hard-pad-disease», Bull. Acad. Vét. France 23, 313—320, 1950.
- 13 — **HARROW, B.** : Texbook of Biochemistry., 5 th. Ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, 548, 1950.
- 14 — **HUTYRA-MAREK (Manninger, R. und Mocsy, J.)** : Speziale Pathologie und Therapie der Haustiere, Erster Band, Infektionskrankheiten., Veb Gustav Fischer Verlag-Jena, 227—238, 1954.
- 15 — **KHLER, H.** : ber Einschluss-körperchen, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft Für Pathologie, 1954. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 86—100, 1955.
- 16 — **KRAJIAN, A. A.** : Histological Technic., The C. V. Mosby Company St. Louis, 133—134, 1940.
- 17 — **LARIN, N. M. and WOOLDRIDGE, W.R.** : A Critical Approach to Canine Distemper., Brit. Vet. J. 113, 191—203, 1957.
- 18 — **MANSİ, W.** : Dual Vaccination Of Dogs against The Canine Distemper Complex and Canine virus Hepatitis., J. Comp. Path. London 66, 2, 1956.
- 19 — **MARTİN, L. A. et al** : Transmission au lapin d'un virus isolé du nevrax du chiens atteints de «Formes nerveuses de la maladie» Confirmation des resultats acquis. Identité des diverses souches et homologation au virus de Carré., Bull. Acad. Vét. France 23, 299—304, 1950.
- 20 — **MARTİN, L. A.** : Maladie de Carré a forme nerveuse, Transmission du virus au lapin., Bull. Acad. Vét. France. 23, 291—294, 1950.
- 21 — **POPPENSIEK, G. C.** : Virus diseases of dogs. With special reference to Infectious Hepatitis., Vet. Med. 47, 7, 1952.

- 22 — SCHEITLIN, M. et al : Klinische und Pathologisch - Anatomische Beobachtungen Über Die Sog. «Hard-pad-disease» beim hund., Schweiz. Arch. Tierhk. 93, 2, 1951.
- 23 — SMITH, H. A. and JONES, T.C. : Veterinary Pathology., Lea + fibiger Philadelphia 283—288, 1958.
- 24 — SENGİR, E. : Özel Patoloji 1., Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara., 452—455, 1952.
- 25 — STARY, Z. : Biokimya Dersleri 1., İstanbul Matbaası Çağaloğlu İstanbul., 252—278, 1951.
- 26 — URMAN, H.K. : Hepatitis Contagiosa Canis (Rubarth), Veteriner Fakültesi Dergisi Ankara., III, 1—2, 1956.
- 27 — VELU, H. : Ovoculture du virus de Carré (Quelques remarques), Bull. Acad. Vét. France 26, 241, 1953.
- 28 — WHITTEM, J.A. : A virus associated with Canine Encephalomyelitis, Nature 174, 359, 1954.