

## HEPATİTİS CONTAGIOSA CANIS

(Müşahede edilen yeni olaylar dolayısıyla)

Hüseyin K. Urman\*

Etkeni bir virus olan Hepatitis contagiosa canis (H. c. c.)' in etiyolojik, klinik ve patolojik yönden insanların enfeksiyöz Hepatitis'i ile bir alâkası yoktur. H. c. c. virusu adenovirus grubuna dahildir (7). Köpeklerin bu viral hastalığına "Gençlik hastalığı", kadar sık raslanmamakla beraber birçok memleketlerde mevcudiyeti bildirilmiştir. H. c. c. ' köpeklerin özel bir hastalığı olduğu 1947 yılında Rubarth (14) tarafından yapılan geniş araştırmalar sonunda anlaşılmıştır. H. c. c. memleketimizde ilk defa 1956 yılında Ankara'da teşhis edilmiştir (18).

Hastalığın sekiz yıl sonra tekrar müşahade edilmesi H. c. c. ' in memleketimizde de çoğunlukla farkedilmeyecek kadar hafif seyretmekte ve ancak bazan öldürücü olabileceği kanaatini bizde uyandırdığı için bu neşriyat hazırlanmıştır

### Materyal ve Metot

Çeşitli tarihlerde kürsümüze sahipleri tarafından ölü olarak getirilen 2 setter köpeğin necropsisi yapılmıştır. Ölümden 5-6 saat sonra çeşitli organlardan alınan doku parçaları Formalin, Zenker ve Bouin mahlullerinde tesbit edilerek hematoxylin ve eosin ile boyanmıştır. Virolojik çalışmalar için karaciğer doku parçaları yalnız veya % 50 gliserinli serum fizyolojik su içerisinde - 15 c° de muhafaza edilmiştir. Elektron - mikroskopi laboratuvarına gönderilen marazi maddeler parenteral yollarla altı köpek yavrusuna verilmiş (6) ve bunlardan üçünde hastalık histolojik yollarla tekrar teyit edilmiştir.

### O l a y l a r

Nr. 1 - (Protokol No. 144/1964) 4 aylık yarım kan setter köpek. Sahibinin ifadesine göre hayvanda durgunluk, ateş ve kusma müşahede edilmiş ve iki gün içinde ölmüştür. Cıvardaki köpeklerde klinik farkedilebilecek herhangi bir hastalık veya ölüm olayı bildirilmemiştir.

\*A. Ü. Veteriner Fak. Patolojik - Anatomi Kürsüsü Doçenti

Nekropsi, ölümden 5 saat sonra yapılmıştır.

Köpeğin besi derecesi iyi. Karın boşluğunda normalden fazla miktarda berrak kırmızı renkte bir mayi mevcut. Karaciğerin kapsulası ve bilhassa interlober bölgeleri fibrinöz tabiatta ince bir membran ile örtülü; organ biraz büyümüş, mor - kırmızımtrak renkte ve kolayca parçalanmakta idi. Safra kesesinin duvarı çok şişkin - ödemli ve kesit yüzü cam gibi parlak. Mezenterial venler genişlemiş ve dolgun. Duodenum mukozası şişkin, koyu kırmızı renkte ve lumen'i kahve kırmızımtrak bir içerik ihtiva etmekte idi. Dalak biraz büyümüş, yumuşakça kıvamda ve koyu morumsu renkte. Visceral ve perifer lenf düğümleri şişkin ve kesit yüzleri ödematöz görünüşte. Thymus'un serozasında ve kesit yüzünde kanamalar müşahade edilmiştir.

*Histolojik bulgu:* Karaciğer sinusoidlerinde şiddetli laküner ektazi; bu aralıklar eritrositlerle tıka basa dolu. Portal bölgelerdeki bağ dokusu iplikleri arasında hafif eozinofilik plazma benzeri kitleler. Bilhassa sentrolobüler bölgelerdeki karaciğer epitel hücrelerinde şiddetli dissosiyasyon, atrofi ve dejeneratif değişiklikler müşahade edilmiştir. Lobüllerde belli belirsiz bazı fokal nekrozlara raslanmıştır.

Karaciğer epitel hücrelerinde ve Kupffer hücrelerinde fazla sayıda intranukleer inkluzion cisimcikleri görülmüştür; bunlar morfolojik olarak klasik Cowdry A tipi inkluzionlarına tamamen benzemekte idi (fig. 1).



Fig. 1. (Protokol No. 144/1964): Hepatitis contagiosa canis'de karaciğer epitel hücrelerinde intranukleer inclusion cisimcikleri. H.-E, Reichert microphot. 150x5. + agrandis. f. 6. Intranuclear inclusion bodies in the liver cells.

Lenf düğümleri: Meduller bölgeler hiperemik ve bazan fokal kanamalarla bezenmiş. Retikulo - endothelial hücrelerde mobilizasyon, ve birçoklarının sitoplazmaları fagosite edilmiş eritrositlerle dolu. Yer yer retikulo - endothel

hücrelerinde ve lenf folleküllerinde piknoz ve karyorreksiz görülmüştür. Dalaktaki ve tonsillerdeki değişiklikler lenf düğümlerinde tarif edilen leziyonlara benzemektedir. Thymus'un parankim dokusunda fokal kanamalar ve yer yer makrofajlar içerisinde kromatin kırıntıları vardı. Böbreklerde yangıya belge bir reaksiyon görülmemiştir.

Beynin bilhassa medulla oblongata bölgesinde fokal neuroglia hücre yığınları. Bu hücrelerin çekirdekleri oldukça büyük, kromatinden zengin ve sitoplazmaları tefrik edilebilmekte. Bu hücrelerde ender olarak intranukleer inkluzionlara raslanmıştır. Perivasküler lenfoid hücre infiltrasyonları da görülmüştür.

Intranucleer inkluzion cisimciklerine lenf düğümleri, dalak, tonsil, böbrek glomerulus - ve beynin kapillar endotellerinde raslanmıştır.

Nr. 2 - (Protokol No. 313 /1964) 6 Aylık setter köpek. Hayvanın üç günlük hastalığı esnasında durgunluk ve kusma görüldüğü sahibi tarafından ifade edilmiştir. Necropsi, ölümden 6 saat sonra yapılmıştır.

Köpeğin besi derecesi iyi. Sol gözde muco - purulent bir konjunktivit ve keratit vardı. Karın boşluğunda pıhtılaşmış kan kitlelerini ihtiva eden ve kırmızımsı renkte fazlaca miktarda bir mayi. Çıplak göz ile karın organlarında fibrin membranları görülebilmiştir. Karaciğer biraz büyümüş, açık kırmızı renkte ve parmak arasında kolayca parçalanmakta. Safra kesesinin duvarı şişkin-ödemli ve serozası hiperemik. Dalak biraz büyümüş, koyu mor renkte ve yumuşakça kıvamda. Perifer ve organ lenf düğümleri büyümüş ve kesit yüzlerinin bilhassa medullar bölgeleri koyu kırmızı renkte. Thymus'un serozasında ve kesit yüzünde petechial kanamalar. Mide ve barsaklarda gıda kitlesine rastlanmamıştır. Mamafih, mide ve barsaklar içerisinde kanlı bir eksudat görülmüştür. Akciğerler normal görünüşte idi.

*Histolojik bulgu:* Eritrocitlerle dolu olan karaciğer sinusoidlerinde lacuner bir ektazi meydana gelmiş ve yer yer centrolobuler bölgelerde koagulyasyon nekrozları teşekkül etmiş.

Karaciğer epitel hücrelerinde, Kupffer - ve endothel hücrelerinde fazla sayıda ve çeşitli gelişme safhaları gösteren intranukleer inkluzion cisimcikleri görülmüştür.

Beynin bilhassa M. oblongata, ve M. spinalis'in yukarı taraflarında ve subst. grisea ve alba'yı aynı derecede etkileyen vasküler - ve perivasküler mononukleer hücre infiltrasyonu. Bu türlü damar reaksiyonu cerebrum, cerebellum ve meningeslerde daha zayıftı. Perivasküler ve parankimatöz kanamalara da raslanmıştır. Hipertrofik damar endotellerinde intranukleer inkluzion cisimcikleri teşekkül etmişti.

Dalak, lenf düğümleri, thymus, tonsil ve böbreklerdeki lezionlar ve viral inkluzionların durumu ilk olaydaki benzeri idi.

## T a r t ı Ő m a

Müşahedelerimize göre "Hepatitis contagiosa canis'in" Ankara'da orijinal zuhuru üzerinden uzun bir zamanın geçmiş olmasından sonra köpek populasyonunda sporadik olaylar halinde öldürücü olarak tekrar görülmesi hastalığın özelliklerinden birini teşkil etmektedir. Hastalık , sekiz yıllık bir fasiladan sonra Kürsümüze ölü olarak getirilen iki köpekte post - mortem bulgulara dayanılarak tekrar tesbit edilmiştir. Çıplak göz ile ve mikroskopik analizlere dayanarak takdim ettiğimiz olayların H. c. c. olduğuna tereddüt yoktur. Karaciğerdeki lezyonlar ve çeşitli hücrelerde görülen intranükleer inkluzion cisimcikleri bu hastalık için patognomoniktir.

Esasen virolojik çalışmalar için Prof. Dr. S. Gürtürk'e (6) gönderilen marazi madde (No. 1) çeşitli yollardan 6 köpek yavrusuna verilmiş ve inokulasyonundan 4. ve 6. günler içerisinde uyutularak öldürülen üç köpekte hastalık histolojik yollarla tekrar teyit edilmiştir. Bu üç köpekte makroskopik olarak dalağın hafif büyüklüğünden başka hiç bir lezyon görülmemiştir. Tecrübe lerimize göre safra kesesinin ödematöz şişkinliği her zaman görülmemekle beraber H. c. c. den başka köpek leptospirozunda da müşahade edilmektedir.

Yukarıda takdim edilen köpeklerin hiç birisinde ikter görülmemiştir. Bazı olaylarda ikterus'un görülmesi (16,18) karaciğer parankim hücrelerinde hastalık neticesinde meydana gelebilen geniş - sentro - lobuler ve periferik nekrozlara atfedilmektedir (16). Experimental enfeksiyonlarda cerebral değişiklikleri tetkik eden yegâne çalışma Salyi ve Kapp (15) tarafından yapılmıştır; bildirilen lezyonlar bu olaydakilerini teyit etmektedir.

H. c. c. de müşahade edilen nonpurulent encephalitis'i diğer köpek encephalitis'lerinden ayıran özel farklardan biri bu hastalıkta beyin kapillar endotellerinde intranükleer inkluzionların teşekkül etmesidir.

Hastalık için patognomonik olan intranükleer inkluzion cisimciklerinin özel viral antijen ihtiva ettikleri fluoressan antikor tekniği ile demonstre edilebilmiştir (2). Sitokimyasal bir araştırma yapan Fujimoto (4), bunların DNA ve RNA ihtiva eden bir maddeden ibaret olduklarını ortaya koymuştur.

H. c. c. virusu köpek böbreği (1, 9, 17), Ferret, ve Domuz yavrusu böbrek kültürlerinde (3) kolayca üretilenmiştir. Leader (9) köpek böbreği doku kültürlerinde intranükleer inkluzionların enfeksiyondan 23 saat sonra adi mikroskop ile görülebilecek hale geldiklerini bildirmiştir.

H. c. c. virusu ile inokule edilen doku kültürlerindeki cytopathic değişikliklerin kültüre 5 - fluorodeoxyuridine (FUDR) ilavesiyle gecikebileceğini (Intranükleer inkluzionlar dahil değişiklikler ancak 42 - 48 saat sonra şekillenmektedir) Moulton ve Frazier (11) göstermişlerdir. Bu gecikmenin sebebi

cytopathic değişikliklerin meydana gelmesinde önemli rol oynayan DNA sentezinin FUDR tarafından inhibe edilmesindedir.

Larin (8) hepatitis üzerindeki epidemiyolojik çalışmasında enfeksiyonların ekserisinin semptomsuz (klinik bakımdan belirsiz) veya gözden kaçacak kadar hafif geçmekte olduğunu fakat bu olaylarda çok zaman organik leziyonlar teşekkül ettiğini bildirmektedir. Bu şekilde hastalığı atlatıp sıhhatli görünen hayvanların uzun bir müddet daha virüsü taşıdıkları ve bunu idrar ile dışarıya atıp enfeksiyonun yayılışına yardım ettikleri bilinmektedir (13).

Koruyucu tedbir olarak özel antiserum ile verilen virüsün simultan inokulasyonu kuvvetli bir muafiyet vermekle beraber (5) virüsün vücuttan dışarıya atılmasına ve dolayısıyla hastalığı diğer hayvanlara nakline mani olamamaktadır. Fakat domuz yavrusu böbrek dokusu kültürlerinde üretilen virus aşısı olarak kullanıldığı takdirde hastalık yapmamakta ve köpeği immunize etmektedir (5).

Çeşitli virus suşlarının hastalık yapma potansiyellerinde farklar bulunduğu da gösterilmiştir. Bu meyanda Osamura ve ark. (12) iki ayrı H. c. c. suşu kullanılarak 14 ilâ 90 günlük köpek yavrularında transmission tecrübeleri yapmışlardır. "Matsuda" suşu ile enfeksiyon üçüncü pasaja kadar öldürücü olarak devam ettiği halde "Yamaguchi" suşu ile yapılan enfeksiyonların hiç biri ölüm ile neticelenmemiştir. Fakat komplementi fikse eden antikorların inokulasyondan 12 - 15 gün sonra meydana çıktığı görülmüştür.

### Özet:

Ölüm sebebinin aydınlatılması için kürsümüze getirilen iki köpekte "Hepatitis contagiosa canis" in klasik ve karakteristik leziyonları tesbit edilmiştir. Sekiz yıllık bir fasıladan sonra H. c. c.'in öldürücü şeklinin tekrar görülmüş olması, hastalığın çevremizde çoğunlukla subklinikal veya gizli seyretmekte olduğu kanaatini vermektedir.

Hastalık experimental olarak köpek yavrularına muvaffakiyetle nakledilebilmiştir (6).

### Summary

#### Further Observations On "Hepatitis Contagiosa Canis" In Turkey

The first cases in Turkey on H. c. c. were observed eight years ago in Ankara (15). Recently the disease was again diagnosed on a four months and six months old setter dogs at post - mortem examination.

Macroscopically, the visceral - and superficial lymph nodes were edematous, petechial hemorrhages were present in the thymus, and mucous mem-

bran of the gall bladder. In addition the wall of the gall bladder was edematous. The spleen was moderately enlarged.

The histological changes in the liver consisted of lacunar ectasia of the sinusoids, centro - lobular necrosis and intranuclear inclusion bodies in the liver cells, in the sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells. Similar inclusion bodies were found in the reticulo endothelial cells of the spleen, and lymph nodes; in the endothelial cells of the glomerular tuft, and in the capillary endothelium of the brain. Perivascular cuffing and collection of neuroglia cells were noted particularly in the medulla oblongata.

An attempt to transmit the disease with liver suspension of this case was made. Six puppies were inoculated subcutaneously, and intravenously (6). Three out of Six showed microscopically typical lesions of H. c. c.

### L i t e r a t ü r

- 1 — Cabasso, V. J., Stebbins, M. R., Norton, T. W., and Cox, H. R. (1954): *Propagation of infectious canine hepatitis virus in tissue culture*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 85, 239- 245.
- 2 — Coffin, D. L., Coons A. H. and Cabasso, V. J. (1953): *A histological study of infectious canine hepatitis by means of fluorescent antibody*, J. exp. med., 1, 13 - 20.
- 3 — Fieldsteel, A. H., and Yoshihara, G. M. (1957): *Propagation of infectious canine hepatitis virus cultures of pigs and ferret kidney*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 683 - 686.
- 4 — Fujimoto, Y. (1957): *Study on the inclusion bodies of infectious canine hepatitis*. Japon virolojistleri cemiyetinin 5 inci toplantısında takdim edilmiştir. (cité edilmiştir No. 9).
- 5 — Gillespie, J. H. (1959): *Infectious canine hepatitis with particular emphasis on immunity* J. A. V. M. A., 134, 392.
- 6 — Gürtürk, S. (1964): *Şahsi görüşme*.
- 7 — Kapsenberg, J. G. (1959): *Relationship of infectious canine hepatitis virus to human Adenovirus*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 101, 611 - 614.
- 8 — Larin, N. M. (1958): *Epidemiological studies of canine virus hepatitis (Rubarth's disease)*. Vet. Rec., 70, 295 - 297.
- 9 — Leader, R. W. (1958): *Cytopathology and rate of release of infectious canine hepatitis virus grown in dog kidney cells*. Am. J. Vet. Res., 19, 152 - 158.

- 10 — **Masanori, T., and Motohashi, T.** (1958): *Electron micrographs of intranuclear inclusions in hepatic cells of dogs with infectious canine hepatitis.* Am. J. Vet. Res., 19, 666 - 674.
- 11 — **Moulton, J. E. and Frazier, L. M.** (1964): *Cytopathic changes in tissue cultures inoculated with infectious canine hepatitis and treated with 5 - Fluorodeoxyuridin.* Am. J. Vet. Res., 25, 41 - 46.
- 12 — **Osamura, K., Hirato, K., and Soekawa, M.** (1957): *Studies on Hepatitis contagiosa canis I. Infection experiments on dogs with two strains of the virus serological investigation with the complement - fixation test.,* Jap. J. Vet. Res., 5, 27 - 38.
- 13 — **Poppesiek, G., and Baker, J. A.** (1951): *Persistence of virus in urine as factor in spread of infectious hepatitis in dogs.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 77, 279 - 281.
- 14 — **Rubarth, S.** (1947): *An acute virus disease with liver lesion in dogs. (Hepatitis contagiosa canis).* Acta Path. Microbl. Scand. Supplementum LXIX.
- 15 — **Salyi, J., and Kapp, P.** (1958): *Pathologische Veraederungen im Gehirn der mit dem Virus der ansteckenden leberentzündung künstlich krankgemachten Hunden.* Monats. Veterinarmedizin 13, 242 - 245.
- 16 — **Skulski, G.** (1958): *The relationship of hepatic necrosis to the appearance of Jaudice in canine virus hepatitis.* Brit. Vet. J., 114, 47 - 48.
- 17 — **Tojima, M., Tsunemasa, M., and Samejime, T.** (1961): *Electron microscopy of infectious canine hepatitis virus grown in cultures of canine kidney cells.* Am. J. Vet. Res., 22, 236 - 249.
- 18 — **Urman, H. K.** (1956): *Hepatitis contagiosa canis (Rubarth).* Ankara Üniv. Vet. Fak. Dergisi, 3, 34 - 66.